

# Synthese von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel- Blockcopolymeren unter Verwendung kontrollierter Polymerisationstechniken

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina  
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Simone Jurjević  
aus Hannover

1. Referent: Professor Dr. Henning Menzel

2. Referent: Dr. Jan Meuldijk

eingereicht am: 07.12.2007

mündliche Prüfung (Disputation) am: 08.02.2008

Druckjahr 2008

## **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

### **Publikationen**

Steig, S., Cornelius, F., Witte, P., Staal, B. B. P., Koning, C. E., Heise, A. und Menzel, H., Synthesis of polypeptide rod-coil block copolymers, *Chem. Commun.* (2005), 5420-5422.

Steig, S., Cornelius, F., Heise, A., Knoop, R. J. I., Habraken, G. J. M., Koning, C. E. und Menzel, H., Synthesis of Rod-Coil Block Copolymers using two controlled polymerization techniques, *Macromol. Symp.* 248 (2007), 199-206.

### **Tagungsbeiträge**

Steig, S., Witte, P., Heise, A. und Menzel, H.: Synthesis of polypeptide based rod-coil block copolymers. (Poster) Makromolekulares Kolloquium Freiburg, Freiburg (2004).

Steig, S., Witte, P., Heise, A. und Menzel, H.: Synthesis of polypeptide based rod-coil block copolymers. (Poster) GDCh-Fachgruppentagung Makromolekulare Chemie, Düsseldorf (2004).

Steig, S., Witte, P., Heise, A., Koning, C. E. und Menzel, H.: Synthesis of polypeptide based rod-coil block copolymers. (Poster) Rolduc Polymer Meeting, Kerkrade/Niederlande (2004).

Steig, S., Cornelius, F., Heise, A., Koning, C. E. und Menzel, H.: Synthesis of polypeptide based rod-coil block copolymers. (Vortrag) 1st International Symposium on „Nanostructured and functional polymer-based materials and composites“, Nanofun Poly, Dresden (2005).

Steig, S., Cornelius, F., Heise, A., Koning, C. E. und Menzel, H.: Synthesis of Rod-Coil Block Copolymers using two controlled polymerization techniques. (Poster) 4th IUPAC sponsored International Symposium on Radical Polymerization: Kinetics and Mechanism, Lucca/Italien (2006).



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Henning Menzel danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, die intensive Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. Jan Meuldijk danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. Andreas Heise und Herrn Prof. Cor Koning danke ich für die produktive Kooperation und Unterstützung. Herrn Dr. Nicolas Gogibus, Herrn Rutger Knoop und Herrn Gijs Habranken sei an dieser Stelle für die intensive Zusammenarbeit und für die aufwändige Synthese der Nitroxidinitiatoren gedankt.

Für die Möglichkeit der Teilnahme am Europäischen Graduiertenkolleg (EGS) „Micro-structural control in free-radical polymerization“ danke ich Frau Prof. Dr. Gudrun Schmidt-Naake. Frau Dr. Wibke Dempwolf danke für die nette Aufnahme ins EGS als einzige Braunschweigerin und für die tolle Organisation auf deutscher Seite. Außerdem sei ihr für einige MALDI-Tof-Messungen und für die Diskussion dieser gedankt.

Frau Anita Scherbarth danke ich für ihre Hilfe bei der Betreuung der GPC-Anlage und für die Unterstützung bei den zahlreichen GPC-Messungen.

Für die Möglichkeit CD-Messungen durchzuführen und für die Einweisung in das Gerät danke ich Frau Dr. Fadwa Hussein.

Für die AFM-Aufnahmen und XRD-Messungen danke ich Dr. Ralf Kleppinger/DSM.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des AK Menzels danke ich für das angenehme Arbeitsklima. Vor allem meinen langjährigen Bürokollegen Frau Dr. Nina Adden und Herrn Dipl.-Chem. Olaf Helmecke danke ich für die stete Diskussionsbereitschaft und für das heitere Büroklima. Insbesondere Frau Dipl.-Chem. Frauke Cornelius danke ich für die Kinetikmessungen im Rahmen ihrer Diplomarbeit, für die aufopferungsvolle Betreuung der GC-Anlage und unsere gemeinsame, kollegiale Laborzeit. Herrn Dipl.-Chem. Uwe Mundil danke ich für seine Hilfe bei manchen Computerproblemen. Manuela Olberding, Andreas Albrecht, Sebastian Heidinger, Tim Berner und Alexander Dahms danke ich für ihre tatkräftige Mitarbeit als Praktikanten.

Herrn Dipl.-Chem. Ansgar Niehoff, Frau Dr. Bettina Walter und Frau Dr. Nina Adden danke ich für die Durchsicht dieser Arbeit.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben. Ivo möchte ganz besonders für seine motivierende Unterstützung und Geduld danken.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Strategie zur Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>8</b>
4.1	Polypeptide	8
4.2	Blockcopolymere	10
4.2.1	Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere	13
4.2.2	Polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere	14
4.3	Grundlagen der NCA-Polymerisation	19
4.3.1	Monomersynthese	19
4.3.2	Mechanismen der NCA-Polymerisation	20
4.4	Kontrollierte radikalische Polymerisation	28
4.4.1	„Atom Transfer Radical Polymerization“ (ATRP)	30
4.4.2	Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP)	40
4.4.3	„Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ Polymerisation	45
<b>5</b>	<b>Monomersynthese - Synthese von <math>\gamma</math>-Benzyl-L-glutamat-N-Carboxyanhydrid</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP</b>	<b>51</b>
6.1	Synthese eines difunktionellen Initiators zur Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP	51
6.1.1	Kombination der amininitiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP	52
6.1.2	Kombination der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation mit der ATRP	53
6.2	Synthese eines monofunktionellen Initiators für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation	57
6.3	Ergebnisse und Diskussion der NCA-Polymerisation	59
6.3.1	Amininitiierte NCA-Polymerisation	59
6.3.2	Nickel katalysierte NCA-Polymerisation	63
6.3.3	Nickel katalysierte NCA-Polymerisation mit monofunktionellem Initiator	69
6.4	Ergebnisse und Diskussion der ATRP mit PBLG-Makroinitiator	71
6.4.1	ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator	71
6.4.2	ATRP von DMAEMA	90
6.4.3	ATRP von <i>tert</i> -Butylacrylat	93
6.4.4	Zusammenfassung - ATRP von DMAEMA und <i>t</i> -BA mit PBLG-Makroinitiator	95

6.5	Strukturelle Untersuchungen der Blockcopolymere PBLG- <i>b</i> -PMMA	96
6.5.1	Zirkulardichroismus-Spektroskopie	96
6.5.2	XRD-Messungen und AFM	97
<b>7</b>	<b>Kombination der NCA-Polymerisation mit der Nitroxid vermittelten Polymerisation</b>	<b>100</b>
7.1	Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP	101
7.1.1	Synthese des Alkoxyamins	102
7.1.2	Umsetzung des Alkoxyamins zum difunktionellen Initiator	103
7.2	Ergebnisse und Diskussion der NCA-Polymerisation	108
7.2.1	NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator mit Spacer (Ni-NMP 1)	108
7.2.2	NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator ohne Spacer (Ni-NMP 2)	109
7.3	Ergebnisse und Diskussion der NMP mit PBLG-Makroinitiator	112
7.3.1	NMP von Styrol mit PBLG-NMP 1 als Makroinitiator	112
7.3.2	NMP von Styrol mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator	117
7.4	Zusammenfassung - Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP	122
<b>8</b>	<b>Kombination der NCA-Polymerisation mit der „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ Polymerisation</b>	<b>123</b>
8.1	Modifizierung von PBLG zu einem polymeren RAFT-Reagenz	124
8.2	Ergebnisse und Diskussion der RAFT-Polymerisation mit PBLG-Makroinitiator	127
8.3	Zusammenfassung - Kombination der NCA-Polymerisation mit der RAFT-Polymerisation	129
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>Ausblick/Perspektiven</b>	<b>132</b>
<b>11</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>134</b>
11.1	Materialien	134
11.1.1	Lösungsmittel	134
11.1.2	Chemikalien	135
11.2	Monomersynthese	137
11.2.1	Darstellung von $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat ( $\gamma$ -BLG)	137
11.2.2	Synthese von $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat- <i>N</i> -Carboxyanhydrid	137
11.3	Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP	139
11.3.1	Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der amininitiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP	139



11.3.2	Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation mit der ATRP	140
11.3.3	Synthese eines monofunktionellen Initiators für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation	145
11.3.4	Synthese des ATRP-Liganden Bis (2-Pyridinal)ethylendiimin	147
11.3.5	NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator	148
11.3.6	Nickel katalysierte NCA-Polymerisation von $\gamma$ -BLG-NCA mit monofunktionellem Initiator	152
11.3.7	ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator	153
11.3.8	ATRP von DMAEMA	156
11.3.9	ATRP von <i>tert</i> -Butylacrylat	158
11.4	Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP	161
11.4.1	Synthese des difunktionellen NCA-NMP-Initiators mit Spacer	161
11.4.2	Synthese des difunktionellen NCA-NMP-Initiators ohne Spacer	162
11.4.3	NCA-Polymerisation mit difunktionellem NCA-NMP Initiator	163
11.4.4	Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP) mit PBLG-Makroinitiator	164
11.5	Kombination der NCA-Polymerisation mit RAFT-Polymerisation	166
11.5.1	Modelreaktionen	166
11.5.2	Endfunktionalisierung von PBLG mit einer Dithioestergruppe zu einem RAFT-Transferreagenz	167
11.5.3	RAFT-Polymerisation mit PBLG-Transferreagenz	170
11.6	Durchführung der Kinetikuntersuchungen	171
11.6.1	Vorbereitung der GC-Proben	171
11.6.2	Vorbereitung der GPC-Proben	171
11.7	Verwendete Geräte	171
<b>12</b>	<b>Anhang</b>	<b>174</b>
<b>13</b>	<b>Literatur</b>	<b>182</b>

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

$\delta$	Chemische Verschiebung (NMR)
$\chi$	Flory-Huggings-Parameter
$\nu$	Valenzschwingung (IR)
$\gamma$ -BLG	$\gamma$ -Benzyl-L-glutamat
a.m.	activated monomer
abs.	absolut
AFM	Atomic Force Microscopy (Rasterkraftmikroskop)
AGET	Activators generated by electron transfer
AiBN	Azoisobuttersäuredinitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
ARGET	Activators regenerated by electron transfer
ATRP	Atom Transfer Radical Polymerization
BOC	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
bpedi	Bis(2-pyridinal)ethylendiimin
BPO	Dibenzoylperoxid
bpy	2,2'-Bipyridin
CD	Zirkulardichroismus
COD	1,5-Cyclooctadien
CTA	Chain Transfer Agent
d	Dublett (NMR)
DCM	Dichlormethan
DEPN	2,2,5,5 Tetramethyl-3-azahexan-3-nitroxid
DMAEMA	Dimethylaminoethylmethacrylat
DMF	N,N'-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dNbpy	Dionylbipyridin
DSC	Differentialkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry)
EA	Elementaranalyse
EtBriB	$\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester
$f_{\text{rod}}$	Volumenanteil des Peptids im Blockcopolymer
GPC	Gelpermeationschromatographie
GPEC	Gradient Polymer Elution Chromatographie
HMTETA	Hexamethyltriethyltetraamin
I	Initiator

IR	Infrarotspektroskopie
$k_{\text{act}}$	Aktivierungskonstante
$k_{\text{d}}$	Deaktivierungsgeschwindigkeitskonstante
$k_{\text{deact}}$	Deaktivierungskonstante
$K_{\text{eq}}$	Gleichgewichtskonstante
$k_{\text{p}}$	Wachstumsgeschwindigkeitskonstante
L	Ligand
LS	Lichtstreuung
Lys-NCA	L-Lysin- <i>N</i> -Carboxyanhydrid
m	Multiplett (NMR)
M	Monomer
MALDI-ToF	Matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight
MALLS	Mehrwinkel-Laserlichtstreuung (Multi Angle Laser Light Scattering)
Me <sub>6</sub> TREN	Tris(2-(dimethylamino)ethyl)amin
MMA	Methylmethacrylat
$M_{\text{n}} / M_{\text{w}}$	Zahlenmittel / Gewichtsmittel des Molekulargewichtes [g/mol]
MS	Massenspektroskopie
NCA	<i>N</i> -Carboxyanhydrid
Ni(COD) <sub>2</sub>	Nickel-bis(cyclooctadien)
NMP	Nitroxid vermittelte Polymerisation (Nitroxid mediated Polymerization)
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBLG	Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamat)
PD	Polydispersität (= $M_{\text{w}}/M_{\text{n}}$ )
PDMAEMA	Poly(dimethylaminoethylmethacrylat)
PE	Petrolether
PEG	Poly(ethylenglykol)
PEO	Poly(ethylenoxid)
PG	Polymerisationsgrad
phen	1,10-Phenanthrolin
PhEt-TIPNO	<i>N</i> -tert-Butyl- <i>N</i> -(2-methyl-1-phenyl-propyl)- <i>O</i> -(1-phenyl-ethyl)-hydroxylamin
PMDETA	Pentamethyldiethylentriamin
PMMA	Poly(methacrylsäuremethylester)
PRE	Persistent Radical Effect
PS	Poly(styrol)
PZLLys	Poly( $\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-L-lysin)
q	Quartett (NMR)
RAFT	Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer

RI	Refraktionsindex
ROP	ringöffnende Polymerisation
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SFRP	Stable Free Radical Polymerization
t	Triplett (NMR)
T	Temperatur
<i>t</i> -BA	<i>tert</i> -Butylacrylat
TEMPO	2,2,6,6 Tetramethylpiperidinyloxid
THF	Tetrahydrofuran
TIPNO	2,2,5 Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-oxyl
U	Umsatz
XRD	X-ray Diffraction (Röntgendiffraktometrie)

# 1 Einleitung

Blockcopolymere zeigen aufgrund der Unverträglichkeit der einzelnen Segmente eine Phasenseparation im Nanometerbereich, die zu interessanten Morphologien und neuen Materialien führt.<sup>[1, 2]</sup> Bei Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren ist die Selbstorganisation im Gegensatz zu Knäuel-Knäuel-Blockcopolymeren nicht nur durch die Phasenseparation der Blöcke, sondern auch durch die Eigenschaft der Stäbchensegmente anisotrope flüssig-kristalline Bereiche auszubilden, gegeben. Dies führt zu supramolekularen Morphologien, die sich von denen der herkömmlichen Blockcopolymere unterscheiden.<sup>[3-7]</sup> Durch die Kombination von Biopolymeren z. B. Polypeptiden und synthetischen Polymeren in polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren werden Möglichkeiten eröffnet, Polymermaterialien mit einzigartigem Lösungs- und Festphasenverhalten herzustellen. Diese sogenannten Hybrid-Polymere mit entsprechender Zusammensetzung und Architektur sind sowohl aus funktioneller als auch aus struktureller Sicht sehr interessant.<sup>[8]</sup> Anwendungsmöglichkeiten dieser speziellen Polymere sind im medizinischen Bereich z. B. als „drug carrier“ denkbar.<sup>[9]</sup> Ebenso können diese Polymere zum Aufbau künstlicher Membranen verwendet werden<sup>[10]</sup> und als Modell für einen Einblick in die Ordnung von komplexen biologischen Systemen dienen.<sup>[11]</sup> Durch die Wahl entsprechender Bausteine können amphiphile Eigenschaften und pH-Wert abhängige Stäbchen-Knäuel-Übergänge des Peptids erreicht werden.<sup>[12, 13]</sup>

Die Herstellung polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere wird in der Literatur über die Makroinitiiierung der ringöffnenden Polymerisation von Aminosäure-*N*-Carboxyanhydriden (NCA) mittels aminoendfunktionalisierter Vinylpolymere beschrieben.<sup>[3, 7, 14, 15]</sup> Für die Herstellung wohldefinierter Blockcopolymere und die Untersuchung des Selbstorganisationsverhaltens dieser ist es entscheidend, kontrollierte Polymerisationstechniken anzuwenden. Sowohl die Polydispersität als auch Verunreinigungen mit Homopolymer können einen Einfluss auf die Selbstorganisation haben. Vinylpolymere wie z. B. Polystyrol, die den Knäuel-Block darstellen, werden mittels anionisch lebender Polymerisation hergestellt und anschließend am Polymerkettenende mit einer Aminogruppe modifiziert. Hierbei kann es zu einer unvollständigen Funktionalisierung des Makroinitiators kommen, was zu Verunreinigungen durch unfunktionalisiertes Homopolymer im Blockcopolymer führt. Das endfunktionalisierte Vinylpolymer wird anschließend als Makroinitiator in der amininitiierten

Polymerisation von NCA zur Herstellung des Peptids eingesetzt. Aufgrund von Neben- und Abbruchreaktionen während der NCA-Polymerisation entsteht neben dem gewünschten Blockcopolymer auch Homopolypeptid, das ebenfalls abgetrennt werden muss.

In der Literatur sind bereits verschiedene Lösungsansätze zur Vermeidung dieser Neben- und Abbruchreaktionen beschrieben: SCHLAAD et al. entwickelten eine Methode, bei der die Nebenreaktionen durch eine *in-situ* Reprotonierung des NCA-Anions während der Polymerisation unterdrückt werden. Hierbei wird anstelle einer primären Amingruppe als Initiator ein Aminhydrochlorid eingesetzt.<sup>[16, 17]</sup> Mit diesem Mechanismus können allerdings nur einige NCAs polymerisiert werden und die benötigten Polymerisationszeiten sind sehr lang. BÖRNER et al. setzten Oligopeptide, die durch eine Festphasensynthese hergestellt wurden, mit einer  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe um. Das so modifizierte Oligopeptid wurde nach Abtrennung von der Festphase als Makroinitiator in der „Atom Transfer Radical Polymerization“ (ATRP), einer kontrollierten radikalischen Polymerisationstechnik, eingesetzt.<sup>[18]</sup> Auf diesem Weg konnten die Nebenreaktionen bei einer Makroinitiierung der amininitiierten NCA-Polymerisation vermieden werden. Allerdings ist die Herstellung von höhermolekularen Homopolypeptiden mittels Festphasensynthese nicht möglich. DEMING et al. verwendeten den von ihnen entwickelten Nickel katalysierten NCA-Mechanismus<sup>[19-21]</sup> zur Makroinitiierung von NCA. Die in ein Polymethylacrylat eingeführte Amingruppe wird zu einem Nickel-Amido-Amidat-Komplex umgesetzt. Der so hergestellte Makroinitiator wurde anschließend in einer Nickel katalysierten NCA-Polymerisation verwendet.<sup>[22]</sup> Nachteilig ist bei dieser Methode die aufwändige Umsetzung des Polymers zum initiiierenden Komplex, da sowohl die Einführung einer Amingruppe als auch die Umsetzung zum Komplex erforderlich ist. Über die Effizienz der Umsetzung zum Komplex wird in der Literatur keine Aussage getroffen.<sup>[22]</sup> Als neue Methode wurde die Synthese von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren über „Click Chemistry“ von LECOMMANDOUX et al. vorgestellt.<sup>[23]</sup> Hierbei werden ein Homopolypeptid und ein Vinylpolymer über entsprechende Polymerisationen getrennt hergestellt. Durch entsprechende Initiatoren wurden in den Homopolymeren Azid- und Alkinendgruppen eingeführt und anschließend über eine 1,3 dipolare Cycloaddition miteinander verknüpft. Vorteil dieser Synthese ist die direkte Einführung der Endgruppe über den Initiator, so dass keine Modifikation des Polymers nötig ist. Es müssen allerdings verschiedene Initiatoren mit den für die „Click Chemistry“ benötigten Gruppen synthetisiert werden.

## 2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Synthesemethode für polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere, die die Nachteile der bisher bekannten Herstellungswege für diese Klasse der Blockcopolymere umgeht. Die Synthese der polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere soll über die Kombination der kontrollierten Nickel katalysierten Polymerisation von Aminosäure-*N*-Carboxyanhydriden und der kontrollierten radikalischen Polymerisationen von Vinylmonomeren erfolgen. Hierbei sollen difunktionelle Initiatoren eingesetzt werden, die zwei funktionelle Gruppen zur Initiierung der entsprechenden Polymerisationen tragen.

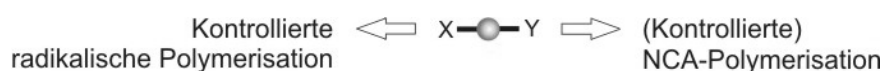
Neben der kontrollierten Nickel katalysierten NCA-Polymerisation zur Synthese des Polypeptids soll zum Vergleich auch die amininitiierte NCA-Polymerisation eingesetzt werden. Der Aufbau des Knäuel-Blocks soll über eine kontrollierte radikalische Polymerisation erfolgen. Hierfür kommen sowohl die ATRP, die NMP als auch die RAFT-Polymerisation in Frage. Die Anwendbarkeit der drei kontrollierten radikalischen Polymerisationen in der Synthese der polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere über einen difunktionellen Initiator soll untersucht werden.

Für die Kombination der NCA-Polymerisation mit einer der drei kontrollierten radikalischen Polymerisationen sind jeweils unterschiedliche difunktionelle Initiatoren nötig, die entsprechend synthetisiert und anschließend in den Polymerisationen getestet werden sollen. Ebenso müssen die Reaktionsbedingungen der einzelnen Polymerisationsmethoden zur Herstellung der Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere ermittelt werden. Durch die Kombination der NCA-Polymerisation mit den unterschiedlichen kontrollierten radikalischen Polymerisationen und durch die Verwendung verschiedener Monomere soll der universelle Einsatz eines difunktionellen Initiators verdeutlicht werden.

### 3 Strategie zur Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren

Die Herstellung polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren soll über eine Syntheseroute erfolgen, bei der die Nachteile der bisher verwendeten Wege vermieden werden. Dabei soll auf eine Funktionalisierung der Polymere verzichtet werden, um unvollständige Reaktionen und aufwändige Reinigungsschritte zu vermeiden. Die Synthese des Peptidblocks soll dabei sowohl über die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation als auch über die amininitiierte NCA-Polymerisation erfolgen. Der Knäuel-Block soll nicht über die lebend anionische Polymerisation synthetisiert werden, da bei dieser Methode ein hoher experimenteller Aufwand erforderlich ist, sondern über eine kontrollierte radikalische Polymerisation.<sup>[24]</sup> Diese Polymerisationsmethode wurde in den letzten Jahren entwickelt und eignet sich zur Herstellung von Vinylpolymeren, die in entsprechenden Lösungsmitteln einen Knäuel-Block ausbilden.

Die zur Synthese benötigten Polymerisationsmethoden sollen mit Hilfe eines difunktionellen Initiators miteinander kombiniert werden. Hierfür muss der difunktionelle Initiator sowohl eine Gruppe zur Initiierung der NCA-Polymerisation als auch eine Gruppe zur Initiierung der kontrollierten radikalischen Polymerisation tragen. In Abbildung 3-1 ist ein entsprechender difunktioneller Initiator schematisch dargestellt.

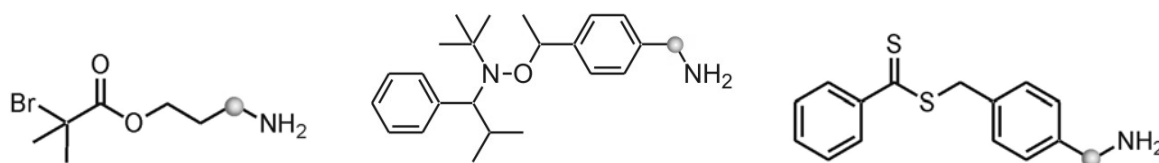


**Abbildung 3-1:** Schema eines difunktionellen Initiators zur Kombination verschiedener Polymerisationen.

Zur Herstellung des Polypeptids kann die amininitiierte NCA-Polymerisation<sup>[25]</sup> eingesetzt werden, bei der als funktionelle Gruppe eine primäre Aminogruppe im difunktionellen Initiator benötigt wird (Gruppe Y). Da mit dieser Polymerisationsmethode jedoch aufgrund von Nebenreaktionen nur bedingt wohldefinierte Polypeptide mit einer engen Molekulargewichtsverteilung hergestellt werden können,<sup>[25]</sup> soll auch die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation<sup>[19-21]</sup> als kontrollierte Polymerisation eingesetzt werden. Diese wird durch Nickel-Amido-Amidat-Komplexe initiiert und ist für die Herstellung definierter Polypeptide mit einheitlichem Molekulargewicht gut geeignet.<sup>[19, 20]</sup> Als kontrollierte radikalische



Polymerisation können die „Atom Transfer Radical Polymerization“ (ATRP),<sup>[26]</sup> die Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP)<sup>[27]</sup> und die „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization“ (RAFT-Polymerisation)<sup>[28]</sup> eingesetzt werden. Für die einzelnen radikalischen Polymerisationsmethoden sind unterschiedliche funktionelle Gruppen zur Initiierung nötig. Für die ATRP wird z. B. eine  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe eingesetzt, für die NMP ein Nitroxid und für die RAFT-Polymerisation eine Dithioestergruppe. In Abbildung 3-2 sind Beispiele für denkbare difunktionelle Initiatoren zur Kombination der NCA-Polymerisation mit einer der kontrollierten radikalischen Polymerisationen gezeigt. Als initiiierende Gruppe für die NCA-Polymerisation ist lediglich eine Aminogruppe dargestellt, die bei Verwendung der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation in den entsprechenden Nickel-Amido-Amidat-Komplex überführt werden muss.

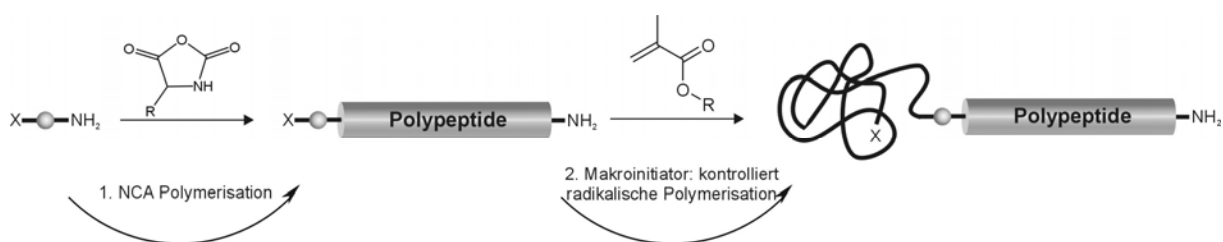


**Abbildung 3-2:** Beispiele für einen difunktionellen Initiator zur Kombination der NCA-Polymerisation mit einer kontrollierten radikalischen Polymerisationstechnik: NCA-ATRP (links), NCA-NMP (Mitte), NCA-RAFT (rechts).

Bei der Kombination der NCA- mit der RAFT-Polymerisation wird der Einsatz des gezeigten difunktionellen Initiators (Abbildung 3-2) so nicht möglich sein, da Dithioestergruppen in Anwesenheit einer Aminogruppe nicht stabil sind. Für diese Kombination muss die Aminogruppe geschützt bzw. andere Synthesewege müssen entwickelt werden.

Die Synthese der Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere ist bei Verwendung des difunktionellen Initiators über zwei Wege möglich. Sie kann über das Knäuel mit einer kontrollierten radikalischen Polymerisation und der anschließenden Makroinitiierung der NCA-Polymerisation erfolgen. Der zweite Weg erfolgt über die Herstellung des Polypeptid-Stäbchens mittels NCA-Polymerisation und der anschließenden Makroinitiierung der kontrollierten radikalischen Polymerisation durch das Peptid. Bei der ersten Variante muss die primäre Aminogruppe für die spätere amininitiierte NCA-Polymerisation während der Polymerisation geschützt werden, da sie einen störenden Einfluss auf die jeweilige kontrollierte Polymerisation haben wird. Soll die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation verwendet werden, muss die Aminogruppe in einen Nickel-Amidat-Komplex umgesetzt werden. Dieser Komplex

könnte allerdings bei der kontrollierten radikalischen Polymerisation, insbesondere bei der ATRP, die ebenfalls mit Übergangsmetallkomplexen durchgeführt wird, zu Problemen führen. Da eine Modifizierung des Makroinitiators vermieden werden soll, kommt eine Umsetzung der (geschützten) primären Aminogruppe zum initiiierenden Amido-Amidat-Nickel-Komplex nach der Polymerisation nicht in Frage. Zum anderen ist der Komplex luft- und feuchtigkeitsempfindlich, so dass bei diesem Weg der Makroinitiator mit dem Komplex am Polymerkettenende unter Schutzgasatmosphäre behandelt werden müsste (vgl. DEMING<sup>[22]</sup>). Wird zuerst die NCA-Polymerisation durchgeführt und das erhaltene Polypeptid anschließend als Makroinitiator in einer kontrolliert radikalischen Polymerisation eingesetzt, kann die Umsetzung der Aminogruppe zum Nickel-Amido-Amidat-Komplex vorher erfolgen. Bei diesem Weg sind keine weiteren Modifizierungen des Makroinitiators nötig. Bei Einsatz der ATRP als kontrollierte radikalische Polymerisation muss allerdings mit einem Einfluss der ATRP-Gruppe in der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation gerechnet werden. Erste Vorarbeiten haben gezeigt, dass die NCA-Polymerisation in Gegenwart dieser ATRP-Gruppe möglich ist und mit dieser Kombination polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere hergestellt werden können.<sup>[29]</sup> Der schematische Verlauf zur Herstellung der Blockcopolymere auf diesem Weg ist in Abbildung 3-3 dargestellt. Die NCA-Polymerisation wird durch den difunktionellen Initiator initiiert. Das erhaltene Polypeptid trägt die zweite funktionelle Gruppe des difunktionellen Initiators am Ende und kann in der zweiten Polymerisation als Makroinitiator eingesetzt werden.



**Abbildung 3-3:** Schematischer Verlauf zur Synthese polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere.

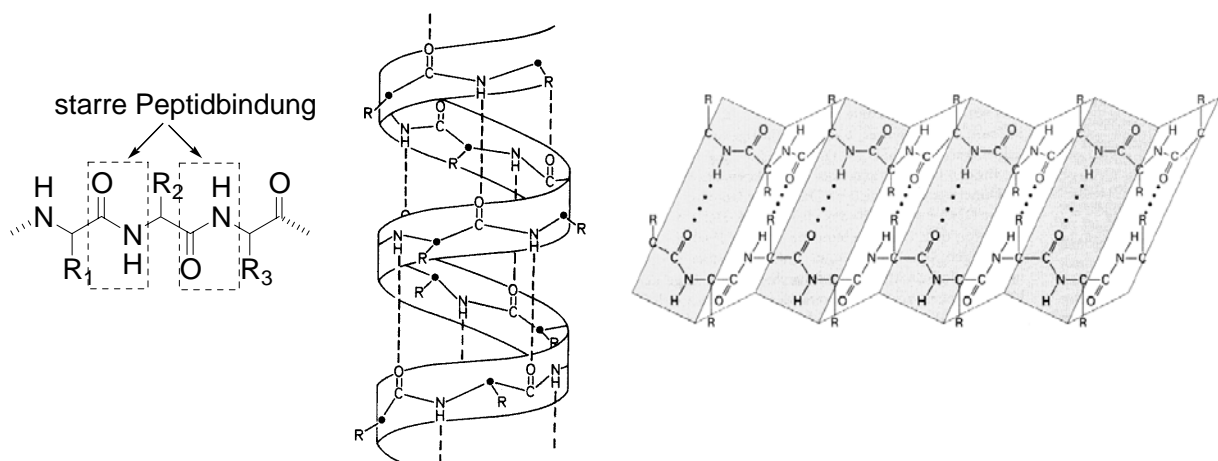
Für den Stäbchen-Block wird als Polypeptid Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamat) (PBLG) eingesetzt, da dieses in vielen Lösungsmitteln gut löslich ist und zudem in den meisten Lösungsmitteln eine  $\alpha$ -Helix als Sekundärstruktur ausbildet. Zum anderen ist es ein bereits gut untersuchtes und in der Literatur beschriebenes Peptid.<sup>[25, 30]</sup> Des Weiteren ist PBLG über die NCA-Polymerisation des entsprechenden *N*-Carboxyanhydrids gut zugänglich.

In der ATRP als kontrollierte radikalische Polymerisation zur Herstellung des Knäuel-Blocks werden Methacrylate als Monomer eingesetzt. Methylmethacrylat (MMA) ist bereits vielfach in der ATRP als Monomer eingesetzt worden<sup>[26, 31, 32]</sup> und daher sollte eine Übertragung des ATRP-Systems auf die ATRP mit PBLG-Makroinitiator möglich sein. Für die Herstellung von Blockcopolymeren ist Poly(dimethylaminoethylmethacrylat) (PDMAEMA) interessant, da es wasserlöslich ist und so auch amphiphile Blockcopolymere erhalten werden können. Außerdem kann es durch Quarternisierung ein potentiell kationisches Polymer darstellen. Die ATRP von Dimethylaminoethylmethacrylat (DMAEMA) ist bereits in der Literatur beschrieben.<sup>[33-35]</sup> Aus der Monomerklasse der Acrylate soll *t*-Butylacrylat (*t*-BA) eingesetzt werden.<sup>[36]</sup> Durch Verseifung des entsprechenden Polymers P(*t*-)BA zu Polyacrylsäure wird ein Blockcopolymer erhalten, dass ebenfalls amphiphile Eigenschaften aufweist. Für die NMP und die RAFT-Polymerisation eignet sich vor allem Styrol als Monomer, das bei diesen Polymerisationstechniken die besten Polymerisationseigenschaften zeigt. Polymerisationen von Styrol mit den entsprechenden Bedingungen sind bereits gut untersucht.<sup>[27, 37]</sup>

## 4 Grundlagen

### 4.1 Polypeptide

Polypeptide zählen zu den Makromolekülen und bestehen aus einer definierten Abfolge von verschiedenen Aminosäuren, die über eine Amidbindung, die so genannte Peptidbindung, miteinander verknüpft sind (Abbildung 4-1). Peptide, die aus weniger als 10 Aminosäureeinheiten bestehen, werden als Oligopeptide bezeichnet und Peptide mit mehr als 10 Einheiten als Polypeptide. Sie können sowohl natürlichen als auch synthetischen Ursprungs sein und sind aufgrund ihrer übergeordneten Strukturmerkmale auch für Materialwissenschaftler sehr interessant. Diese Strukturmerkmale bestimmen in ihrer Gesamtheit die Eigenschaften und die biologische Aktivität des Moleküls. Synthetische Polypeptide sind im einfachsten Fall aus einer Aminosäure aufgebaut und werden entsprechend als Homopolypeptide bezeichnet. Je nach eingesetzter Aminosäure und der daraus resultierenden Seitengruppe bilden Homopolypeptide als Sekundärstruktur eine  $\alpha$ -Helix oder ein  $\beta$ -Faltblatt aus (Abbildung 4-1). Dabei wird die  $\alpha$ -Helix durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und die  $\beta$ -Faltblattstruktur durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Beide Strukturen können sowohl im festen als auch im gelösten Zustand vorliegen.



**Abbildung 4-1:** Darstellung der Peptidbindung (links) und der Sekundärstruktur von Peptiden:  $\alpha$ -Helix (Mitte) und  $\beta$ -Faltblatt (rechts).

Peptide in der  $\alpha$ -helikalen Konformation zeigen eine steife stäbchenförmige Struktur. Das am meisten untersuchte synthetische Homopolypeptid ist Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamat) (PBLG), das in verschiedenen Lösungsmitteln eine  $\alpha$ -Helix ausbildet. Es wird als Modell für ein steifes, stäbchenförmiges System aufgrund der wohldefinierten Ordnung in Lösung und in fester Phase eingesetzt.<sup>[25]</sup> Die  $\alpha$ -Helix des PBLGs ist eine rechtsdrehende Helix, wie sie für Peptide aus L- $\alpha$ -Aminosäuren typisch ist. Eine Windung besteht aus 3.6 Einheiten, das heißt 18 Einheiten ergeben 5 Windungen, so dass die Helix als 18/5 Helix bezeichnet wird. Daneben existiert eine zweite metastabile Helix (7/2 Helix), die aus 7 Einheiten innerhalb von zwei Windungen besteht. In DSC-Messungen von PBLG wird bei der ersten Heizrate bei einer Temperatur von 373 K (10 J/g) ein Übergang erster Ordnung gefunden, der auf eine irreversible Transformation der 7/2 Helix in die 18/5 Helix zurückgeführt wird. Sowohl bei der Abkühlkurve als auch in der zweiten Heizrate tritt dieser Übergang nicht mehr auf. Die Glas temperatur des PBLGs liegt bei 285 K und ist leicht molekulargewichtsabhängig.<sup>[3]</sup> Die Stabilität der  $\alpha$ -Helix ist in der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen und in der Optimierung der Packung der Einheiten in einer helikalen Kette und dem damit geringsten Energiezustand begründet.<sup>[25]</sup> Durch die Konformation entsteht ein großes Dipolmoment von 3.4 D parallel zur helikalen Achse in Lösung, das aus der C=O und der N-H Bindung resultiert (N-H $\cdots$ O=C).

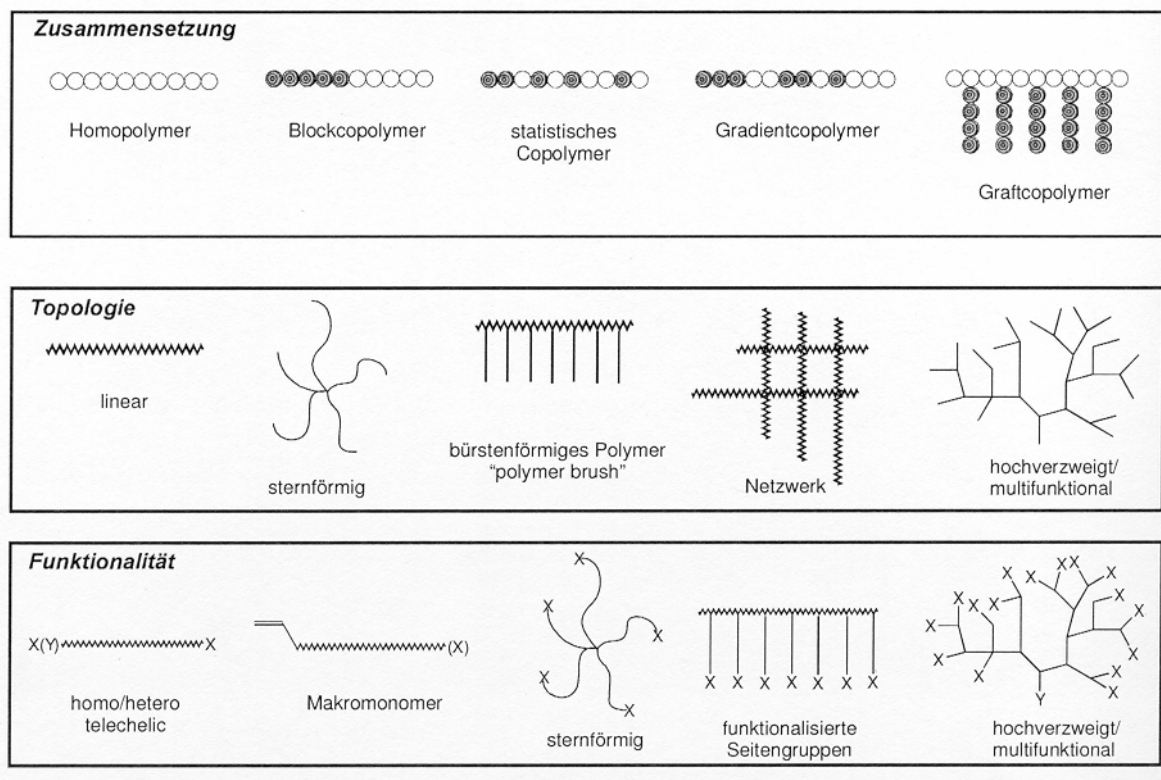
Die Stäbchenstruktur kann durch die Wahl des Lösungsmittels zerstört werden, so dass ein Übergang der  $\alpha$ -Helix zum Knäuel erreicht wird. Lösungsmittel, in denen die Polypeptide eine helikale Struktur ausbilden, werden als helicogene Lösungsmittel bezeichnet. Für PBLG gehören zu dieser Klasse der Lösungsmittel Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Pyridin, m-Cresol, Nitrobenzol, Cyclohexanon, Benzol, Formamid, N,N'-Dimethylacetamid und N,N'-Dimethylformamid (DMF). PBLG ist im Vergleich zu anderen Polypeptiden in vielen Lösungsmitteln gut löslich, allerdings liegen die Stäbchen assoziiert vor. Der Grad der Assoziation in den einzelnen Lösungsmitteln ist sowohl temperatur- als auch molekulargewichtsabhängig.<sup>[25]</sup> In Lösungsmitteln wie Trifluoressigsäure und Dichloressigsäure liegt das Polymer dagegen in einer Knäuelstruktur vor. Schon durch eine geringe Zugabe dieser Lösungsmittel kann ein Übergang von der  $\alpha$ -Helix zum Knäuel erreicht werden. Dieser Übergang kann auch durch Temperaturänderung induziert werden und bei Poly( $\gamma$ -L-glutaminsäure) ist der Übergang zudem pH-Wert abhängig. Die Sekundärstruktur des PBLGs kann über IR-Spektroskopie,  $^{13}\text{C}$ -Festphasen-NMR und Zirkulardichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) bestimmt werden.<sup>[3]</sup> In der IR-

Spektroskopie entspricht die Lage der Amid I-Bande (C=O Streckschwingung) und der Amid II-Bande (C-N Streck- und N-H in plane-Schwingung) der Konformation ( $\alpha$ -Helix: Amid I bei  $1655\text{cm}^{-1}$ , Amid II bei  $1550\text{ cm}^{-1}$ ;  $\beta$ -Faltblatt: Amid I bei  $1630\text{ cm}^{-1}$ ).<sup>[25]</sup> Über Röntgenweitwinkelstreuung können ebenso Aussagen über die Konformation des Peptids getroffen werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass PBLG in der Schmelze mit einem Polymerisationsgrad (PG) kleiner als 18 sowohl in der  $\alpha$ -Helix als auch im  $\beta$ -Faltblatt vorliegt. Ist PG größer als 18, liegt das Peptid ausschließlich in der  $\alpha$ -helikalen Konformation vor.<sup>[38]</sup>

Synthetische Homopolypeptide werden zumeist über die ringöffnende Polymerisation der entsprechenden aktivierten  $\alpha$ -Aminosäuren, der *N*-Carboxyanhydride (NCA), hergestellt. Die Polymerisation der NCAs kann je nach eingesetztem Initiator nach unterschiedlichen Mechanismen ablaufen. Die Mechanismen der NCA-Polymerisation werden in Kapitel 4.3.2 vorgestellt.

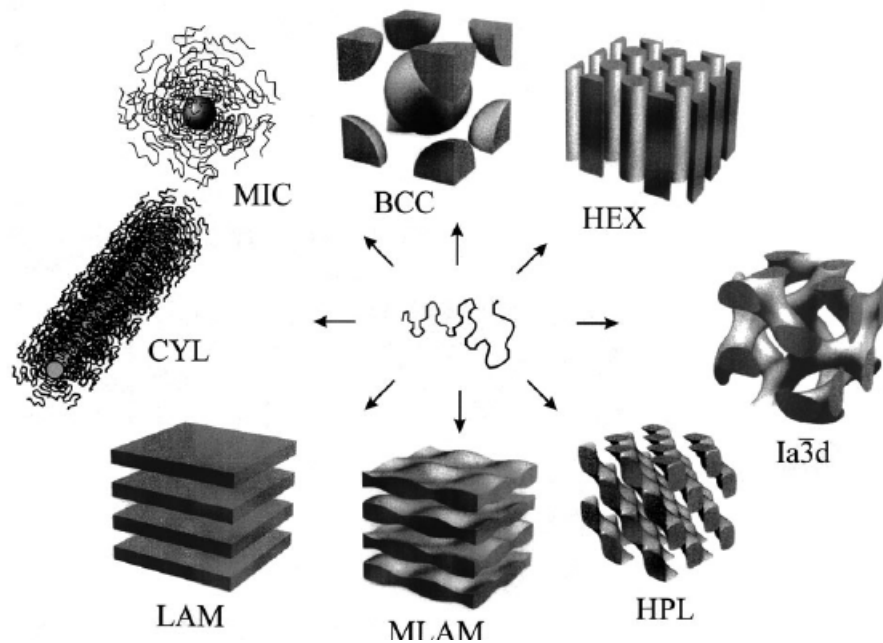
## 4.2 Blockcopolymere

Durch die Entwicklung der kontrollierten radikalischen Polymerisationen in den letzten Jahren ist es möglich geworden, Polymere mit definierten Zusammensetzungen, Architekturen und Funktionalitäten zu synthetisieren (Abbildung 4-2). Mit diesen Techniken können neben Homopolymeren auch Copolymere hergestellt werden. Auch ist neben dem Aufbau von linearen Polymeren der Aufbau von sternförmigen, bürstenförmigen, vernetzten oder hochverzweigten Polymeren und die Einführung von einer oder mehreren Funktionalitäten möglich. Für den Aufbau solcher Architekturen ist die Kontrolle über die Polymerisation und eine enge Molekulargewichtsverteilung der Polymere von entscheidender Bedeutung.



**Abbildung 4-2:** Schematische Übersicht über Zusammensetzung, Aufbau und Funktionalität von Polymeren.

Blockcopolymere bestehen aus zwei (Diblockcopolymere) oder auch mehreren Blöcken (Tri- oder Multiblockcopolymere) und stellen eine besondere Klasse im Bereich der Polymere dar. Die einzelnen Blöcke der Blockcopolymere sind nicht mischbar, sondern es kommt zu einer Phasenseparation. Aufgrund dieser können Blockcopolymere verschiedene selbstorganisierende Strukturen ausbilden, durch die die Herstellung neuer Materialien möglich ist. Diese Selbstorganisation ist sowohl von der chemischen Zusammensetzung der Blockcopolymere als auch von den einzelnen Blocklängen und den daraus resultierenden Volumenfraktionen abhängig.<sup>[1, 2]</sup> Beispiele für die Selbstorganisation von Blockcopolymeren abhängig von den Volumenfraktionen der einzelnen Blöcke zueinander in verschiedene Strukturen sind in Abbildung 4-3 gezeigt.



**Abbildung 4-3:** Bekannte Morphologien von mikrophasenseparierten Blockcopolymeren, body centered cubic (BCC), hexagonally ordered cylinders (HEX), gyroid (Ia3d), hexagonally perforated layers (HPL), modulated lamellae (MLAM), lamellae (LAM), cylindrical micelles (CYL), spherical micelles (MIC).<sup>[1]</sup>

Blockcopolymere können prinzipiell über zwei Wege hergestellt werden:

- Kopplung von zwei entsprechend endfunktionalisierten Ketten
- Sequentielle Polymerisation von verschiedenen Monomeren.

Bei der ersten Methode werden zwei Homopolymere hergestellt, die anschließend durch geeignete Kupplungsreaktionen miteinander verbunden werden. Die zweite Methode, die sequentielle Polymerisation von Monomeren, ist die häufiger genutzte Variante. Die lebende Polymerkette aus der ersten Polymerisation wird in einem zweiten Schritt als initiiierende Spezies in einer weiteren Polymerisation mit einem zweiten Monomer eingesetzt. Auch die Synthese von ABA-Triblockcopolymeren ist über diesen Weg möglich. Für diese Methode müssen lebende oder kontrollierte Polymerisationstechniken eingesetzt werden, da der Umsatz der ersten Polymerisation quantitativ sein sollte, um eine Kontrolle über das Molekulargewicht und über die chemische und strukturelle Homogenität zu erhalten. Ebenso ist eine vollständige Funktionalisierung des Kettenendes wichtig, da das Polymer als Makroinitiator zur Initiierung der zweiten Polymerisation eingesetzt wird.<sup>[39]</sup>



Bisher wurde die lebend anionische Polymerisation eingesetzt, mit der definierte Polymere hergestellt werden können. Allerdings kann mit dieser Technik nur eine begrenzte Zahl an Monomeren (Styrol, Diene, Methacrylate, Ethylenoxid und Vinylpyridin) polymerisiert werden. Außerdem sind anspruchsvolle experimentelle Bedingungen erforderlich. Mit der freien radikalischen Polymerisation ist es zwar möglich, eine große Anzahl von Monomeren zu polymerisieren, aber aufgrund von Neben- und Abbruchreaktionen können nur bedingt definierte Strukturen hergestellt werden. Die kontrollierte radikalische Polymerisation kann für eine große Anzahl an Monomerklassen zur Herstellung von Polymeren mit definierten Strukturen und funktionellen Kettenenden eingesetzt werden. Molekulargewichte sind einstellbar und die experimentellen Bedingungen sind nicht extrem anspruchsvoll.<sup>[39]</sup>

Zur Herstellung der Blockcopolymere können auch verschiedene Polymerisationstechniken miteinander verknüpft werden. Um von der einen zur nächsten Methode zu wechseln, ist es meist erforderlich, eine Endfunktionalisierung des Polymers vorzunehmen. Durch diese kann der erste Block anschließend als Makroinitiator in der zweiten Polymerisation eingesetzt werden.

#### 4.2.1 Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere

Eine spezielle Klasse der Blockcopolymere sind die Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere, die im Gegensatz zu Knäuel-Knäuel-Blockcopolymeren aufgrund der Kettensteifigkeit des Stäbchens ein anderes Phasenverhalten zeigen. Die Strukturbildung findet nicht nur durch die Phasenseparation sondern auch durch die Selbstorganisation des Stäbchensegmentes statt. Für die starren Stäbchen ist die Bildung von flüssigkristallinen nematischen Phasen charakteristisch.<sup>[11, 40]</sup> Dadurch treten bei dieser Klasse von Blockcopolymeren weitere Morphologien auf, die allerdings nicht so gut untersucht sind wie die der konventionellen Knäuel-Knäuel-Blockcopolymere. Des Weiteren ist der Flory-Huggins-Parameter  $\chi$ , bei diesen Polymeren größer, so dass eine Phasenseparation schon bei deutlich kleineren Molekulargewichten stattfindet. Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere können für die Herstellung von selbstorganisierenden nanostrukturierten Materialien eingesetzt werden, deren geringe Längenskalen mit Knäuel-Knäuel-Blockcopolymeren nicht erreicht werden können.<sup>[40]</sup>

Als Stäbchenblock können zum einen helikale Stäbchen wie z. B. Peptide mit einer helikalen Struktur oder Poly(hexylisocyanate) eingesetzt werden, aber auch mesogene Polymere oder konjugierte stäbchenförmige Polymere sind bereits verwendet worden.<sup>[11]</sup> An dieser Stelle wird nur der Einsatz von Peptiden als Stäbchenblock vorgestellt. Beispiele für andere stäbchenförmige Polymere finden sich in der Literatur.<sup>[11]</sup>

#### 4.2.2 Polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere

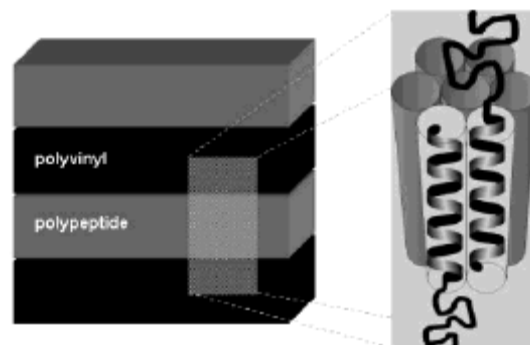
Peptide bilden aufgrund ihrer Sekundärstruktur je nach verwendeter Aminosäure eine  $\alpha$ -Helix oder ein  $\beta$ -Faltblatt aus. Peptide mit einer helikalen Struktur zeichnen sich durch ihre Kettensteifigkeit aus und können daher gut als Stäbchenblock eingesetzt werden. Durch die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ist die Struktur spezifisch und gerichtet und im Gegensatz zu  $\pi$ - $\pi$ - oder hydrophoben Wechselwirkungen erhält man eine bessere Kontrolle über den Selbstorganisationsprozess.<sup>[40]</sup> Die Polypeptide orientieren sich mit ihrer Längsachse zueinander und bilden so nematische flüssigkristalline Phasen aus, für die eine wohldefinierte Kettenlänge nötig ist.<sup>[11]</sup> Der Einsatz von Peptiden mit helikaler Struktur in Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren wurde bereits vielfach in der Literatur beschrieben.<sup>[3, 41-43]</sup>

Durch die Kombination von Peptiden mit synthetischen Polymeren können neue Materialien hergestellt werden. Die Eigenschaften der einzelnen Komponenten in diesen so genannten Hybrid-Blockcopolymeren ergänzen sich dabei und nachteilige Eigenschaften können unterdrückt werden. Peptide haben den Nachteil, dass sie ihre Funktion innerhalb von Tagen oder Wochen durch hydrolytischen oder enzymatischen Abbau verlieren können. Außerdem sind sie nur bedingt in wässrigen Lösungsmitteln löslich und zeigen eine begrenzte Temperatur- und pH-Wert-Sensibilität.<sup>[8]</sup> Allerdings erhält man durch die Peptide eine gute Kontrolle über die Bildung von Strukturen im Nanometerbereich des Blockcopolymers. Der Polymerblock reduziert die Toxizität, die Immunogenizität und beugt den enzymatischen Abbau sowie dem Verlust der Funktionen des Peptides durch „Unfolding“ vor.<sup>[44]</sup>

In der Literatur sind Hybrid-Blockcopolymeren beschrieben, die aus Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamat) (PBLG) oder Poly( $\epsilon$ -benzyloxycarbonyl-L-lysin) (PZLLys) als Peptidblock und Poly(styrol) (PS), Poly(isopren), Poly(butadien), Poly(dimethylsiloxan), Poly(ethylenoxid) (PEO) oder Poly(propylenoxid) als Knäuel-Block bestehen.<sup>[11]</sup> Diese polypeptidhaltigen Stäbchen-

Knäuel-Blockcopolymere werden durch Makroinitiierung der ringöffnenden Polymerisation (ROP) der entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäure-*N*-Carboxyanhydride hergestellt. Als Makroinitiator wird das zumeist durch lebende anionische Polymerisation hergestellte und anschließend endfunktionalisierte synthetische Polymer eingesetzt.<sup>[44]</sup> Wichtig bei dieser Synthesestrategie ist die Herstellung wohldefinierter Makroinitiatoren mit einheitlicher Blocklänge und einer vollständigen Endfunktionalisierung. Bei unvollständiger Endfunktionalisierung liegt am Ende der Polymerisation neben dem gewünschten Blockcopolymer auch Homopolymer vor, das aufwändig abgetrennt werden muss.

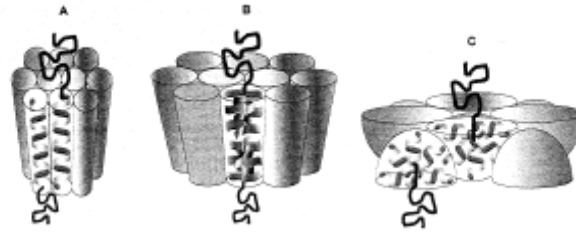
Die ersten Untersuchungen zu dem Verhalten der Selbstorganisation in der Festphase von peptidhaltigen Hybrid-Blockcopolymeren wurden von GALLOT et al. durchgeführt.<sup>[41]</sup> Sie untersuchten Blockcopolymere mit PS oder Poly(butadien) und PBLG oder PZLLys, um den Einfluss der kovalent gebundenen Polymerkette auf die Konformation des Homopolypeptids zu untersuchen und diese als Modell für biologische Membranen zu verwenden.<sup>[44]</sup> Dabei fanden sie eine Selbstorganisation der Blockcopolymere in eine lamellare Morphologie mit abwechselnden Polyvinyl- und Polypeptidschichten (Abbildung 4-4).<sup>[41, 45-47]</sup> Die  $\alpha$ -helikalen Polypeptidketten befinden sich in einer hexagonalen Anordnung zueinander (*hexagonal-in-lamellar* Morphologie) und können mehrfach gefaltet vorliegen.<sup>[6, 13]</sup>



**Abbildung 4-4:** Schematische Darstellung der *hexagonal-in-lamellar* Morphologie von Polyvinyl-Polypeptid-Blockcopolymeren.<sup>[6]</sup>

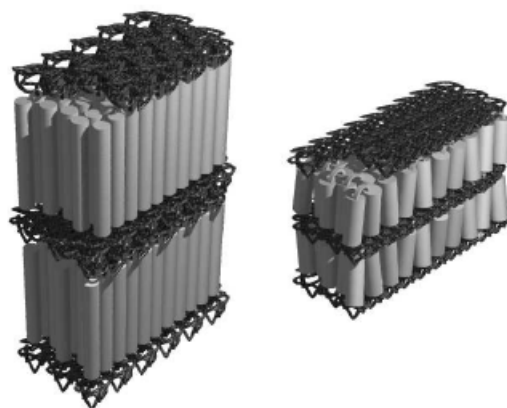
Zudem wurde von SCHLAAD et al. ein Zusammenhang zwischen der Architektur der Polyvinyl-Polypeptid-Blockcopolymere und der Anordnung der Polypeptidketten zueinander gefunden. Sie untersuchten die Festphasenmorphologie von PS-*b*-PZLLy Blockcopolymeren und konnten die *hexagonal-in-lamellar* Struktur für die linearen Blockcopolymere bestätigen.

Bürstenförmige Blockcopolymeren bilden ebenso lamellare Strukturen, liegen aber übereinander und bilden eine zweilagige Anordnung aus (Abbildung 4-5).<sup>[43]</sup>



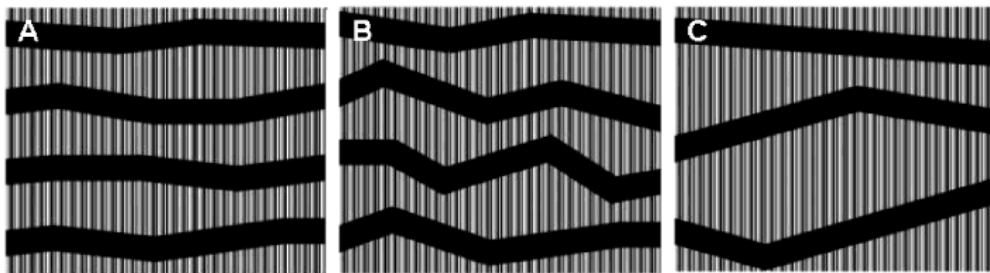
**Abbildung 4-5:** Schematische Darstellung der Überstruktur, die durch verschiedene Architekturen von Polyvinyl-Polypeptid-Blockcopolymeren beeinflusst wird, (A) lineares Blockcopolymer, (B) und (C) bürstenförmiges Blockcopolymer.<sup>[43]</sup>

In weiteren Untersuchungen zum Festphasenverhalten von Polyvinyl-Polypeptid-Blockcopolymeren wurden die Strukturen von PS-*b*-PZLLys und PS-*b*-PBLG Blockcopolymeren miteinander verglichen.<sup>[7]</sup> Die beiden Blockcopolymeren unterscheiden sich nur in ihrer chemischen Struktur innerhalb der Seitenketten und bilden wie erwartet eine *hexagonal-in-lamellar* Morphologie aus. Aufgrund der unterschiedlichen Schichtdicke der Blockcopolymeren gehen SCHLAAD et al. davon aus, dass PZLLys vollständig gestreckt vorliegt, während die Helices des PBLG-Blocks hingegen zweimal gefaltet sind (Abbildung 4-6). Aufgrund dieser Faltung ist die Ordnung der Helices geringer als im PS-*b*-PZLLys Blockcopolymer. Die Faltung des PBLG-Blocks kann auf Wechselwirkungen zwischen dem Rückgrat der Helix und den Lösungsmittelmolekülen beruhen.<sup>[7]</sup>



**Abbildung 4-6:** Schematische Darstellung der *hexagonal-in-lamellar* Morphologie von PS-*b*-PZLLys (links) und PS-*b*-PBLG (rechts).<sup>[7, 48]</sup>

Ebenso hat auch die Polydispersität einen Einfluss auf die Ausbildung der Strukturen, da durch uneinheitliche Kettenlängen unebene Strukturen ausgebildet werden. PS-*b*-PZLLys Blockcopolymeren mit unterschiedlichen Polydispersitäten ( $PD = 1.01 - 1.64$ ) zeigen je nach Polydispersität eine unterschiedlich stark ausgeprägte zick-zack lamellare Morphologie (*hexagonal-in-zick-zack-lamellar* Morphologie), die in Abbildung 4-7 schematisch dargestellt sind. Bei Blockcopolymeren mit einer hohen Polydispersität ist diese zick-zack-Form sehr ausgeprägt.<sup>[6]</sup>

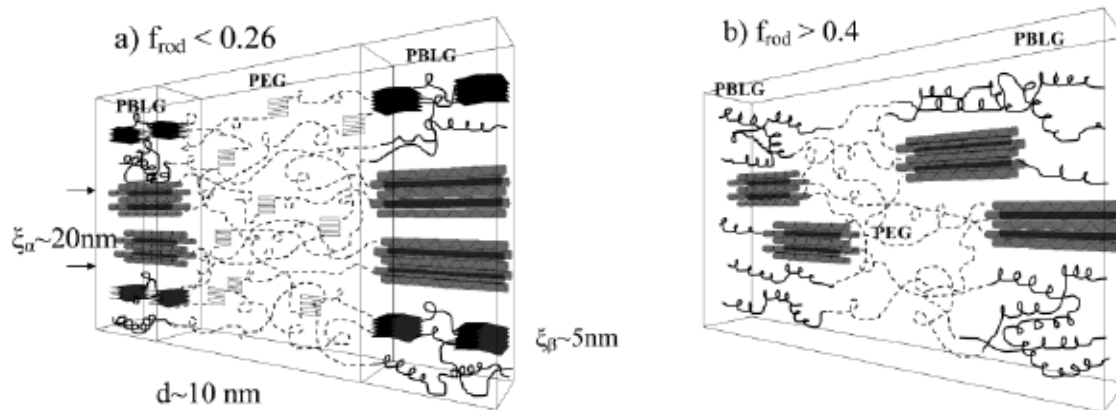


**Abbildung 4-7:** Schematische Darstellung der ungeordneten zick-zack-Morphologie von PS-PZLLys-Blockcopolymeren mit niedriger (A), moderater (B) und hoher Polydispersität (C) bezüglich der Längenverteilung der PZLLys-Helices. Polypeptid-Helices sind als Zylinder, PS ist in schwarz dargestellt.<sup>[6]</sup>

KLOK et al. untersuchten daher Polyvinyl-Polypeptid-Oligomere ( $PS_{10}$ -*b*-PBLG<sub>10</sub> und  $PS_{10}$ -*b*-PBLG<sub>20</sub>), die thermotrope flüssigkristalline Phasen ausbilden. Da der Flory-Huggins-Parameter  $\chi$  in Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren größer ist als in Knäuel-Knäuel-Blockcopolymeren, ist eine Phasenseparation schon bei geringen Molekulargewichten möglich. Allerdings wurden keine *hexagonal-in-lamellar* Morphologien gefunden. Sie stellten aber fest, dass der PS-Block die  $\alpha$ -Helix des PBLGs im Vergleich zum PBLG-Homooligomer stabilisiert.<sup>[3]</sup> Durch Temperaturerhöhung<sup>[3, 42]</sup> sowie durch Auswahl des Lösungsmittels<sup>[49]</sup> kann aber ein Übergang von der  $\alpha$ -Helix zum  $\beta$ -Faltblatt initiiert werden.

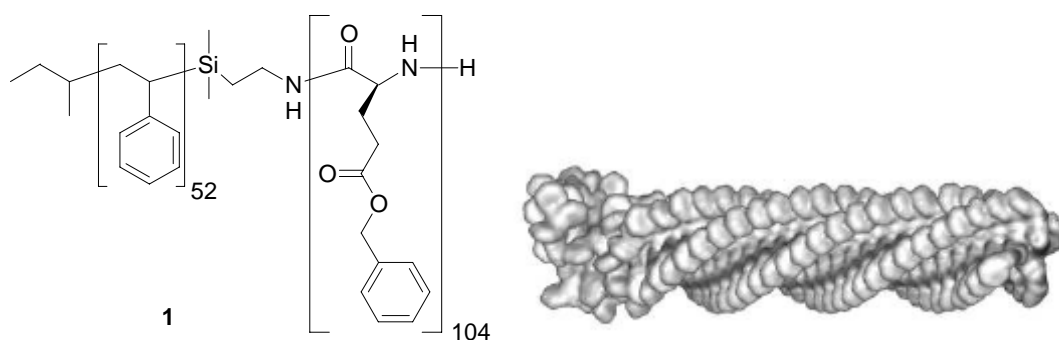
Untersuchungen an PBLG-PEG-PBLG-Triblockcopolymeren zeigten, dass die Mikrophasenseparation abhängig von dem Volumenanteil des Peptids  $f_{rod}$  ist.<sup>[50]</sup> Bei einem geringen Volumenanteil (Abbildung 4-8, a) findet eine Mikrophasenseparation in PBLG- bzw. PEG-reiche Bereiche statt. Das Peptid liegt sowohl als  $\alpha$ -Helix als auch als  $\beta$ -Faltblatt vor, wobei der PEG-Block die  $\alpha$ -Helix im Vergleich zum Homopeptid stabilisiert. Unter entsprechenden Bedingungen kann der PEG-Block kristallisieren. Ist der Volumenanteil des Peptids  $f_{rod}$  größer als 0.4 (Abbildung 4-8, b), liegt das Peptid ausschließlich in der  $\alpha$ -Helix vor.

Allerdings kristallisiert der PEG-Block nicht mehr und die Mikrophasenseparation ist nicht mehr so stark ausgeprägt.<sup>[50]</sup> Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen von PBLG-*b*-Polyglycin-Blockcopolymeren bestätigt. Auch hier hat der Volumenanteil des Peptids einen entscheidenden Einfluss auf die Struktur und die Selbstorganisation des Blockcopolymer.<sup>[51]</sup>



**Abbildung 4-8:** Schematisches Modell des Phasenverhaltens von PBLG-PEG-PBLG-Triblockcopolymeren. (a) geringer Volumenanteil des Peptids, (b) Volumenanteil des Peptids  $f_{rod} > 0.4$ .

In einer computergenerierten Modellstruktur eines PS-*b*-PBLG Blockcopolymeren (PS<sub>52</sub>-*b*-PBLG<sub>104</sub> **1**)<sup>[7]</sup> (Abbildung 4-9) wird die Dominanz des Stäbchenblocks über die gesamte Struktur des Blockcopolymer verdeutlicht. Die Größe des Knäuelblocks hat kaum Einfluss auf das hydrodynamische Volumen des Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren.



**Abbildung 4-9:** Computer generierte Modellstruktur von PS<sub>52</sub>-*b*-PBLG<sub>104</sub>.<sup>[7]</sup>

Polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren zeichnen sich durch ihre außergewöhnliche Zusammensetzung als Hybrid-Polymer und durch die interessanten Strukturen aus, die durch die Phasenseparation und durch die Eigenschaft der starren Peptidstäbchen anisotrope flüssigkristalline Bereiche auszubilden zustande kommen. Aufgrund der

Komplexität dieser Strukturen und der zahlreichen Einflüsse auf diese, werden polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere und deren Strukturen weiter erforscht. Dabei ist es besonders wichtig, Synthesemöglichkeiten für wohl definierte Blockcopolymere unterschiedlichster Zusammensetzung zu entwickeln.

### 4.3 Grundlagen der NCA-Polymerisation

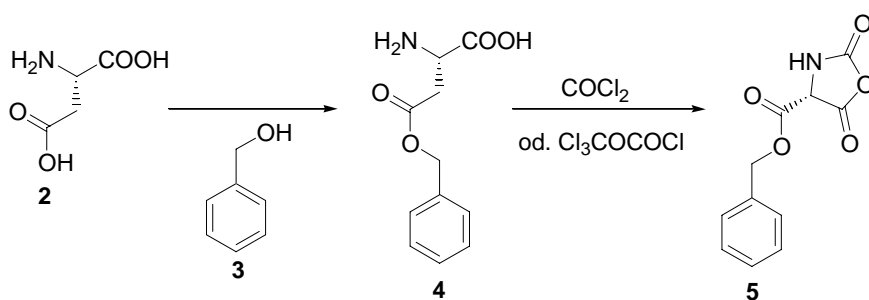
Polypeptide können synthetisch durch verschiedene Methoden hergestellt werden: mittels Festphasensynthese oder durch eine ringöffnende Polymerisation (ROP) von *N*-Carboxyanhydriden (NCA), die eine aktivierte Form der entsprechenden Aminosäure darstellen. Über den Weg der NCA-Polymerisation können Homopolypeptide einfach und kostengünstig mit hohen Molekulargewichten hergestellt werden und es findet keine detektierbare Racemisierung am chiralen Zentrum des NCAs statt. Des Weiteren ist es möglich, auf diesem Weg Blockcopolypeptide, statistische Copolypeptide und Pfropfcopolypeptide herzustellen. Eine Vielzahl verschiedener NCAs (über 100) sind bereits auf diesem Weg polymerisiert worden.<sup>[25, 30]</sup>

#### 4.3.1 Monomersynthese

*N*-Carboxyanhydride, auch LEUCHS Anhydride genannt, können aus *N*-unsubstituierten  $\alpha$ -Aminosäuren auf zwei verschiedenen Routen hergestellt werden. Bei der LEUCHS-Methode wird das NCA durch Umsetzung von Carboalkoxyderivaten der  $\alpha$ -Aminosäuren mit halogenierten Reagenzien und nachfolgender Zyklisierung hergestellt.<sup>[52]</sup> Eine weitere Möglichkeit ist die Herstellung des NCAs aus der freien Aminosäure oder deren Derivate durch direkte Phosgenierung (FUCHS-FARTHING-Methode).<sup>[53, 54]</sup> Diese Methode ist die häufiger eingesetzte Variante, allerdings lassen sich nicht alle  $\alpha$ -Aminosäuren durch direkte Phosgenierung zum NCA umsetzen, so dass dann auf die LEUCHS-Methode zurückgegriffen werden muss.<sup>[30]</sup> Anstelle des gasförmigen Phosgens können Phosgenersatzstoffe wie z. B. das feste Triphosgen (Bis-(trichloromethyl)carbonat) eingesetzt werden, wobei das Phosgen erst während der Reaktion freigesetzt wird.<sup>[55]</sup> Allerdings entstehen bei dieser Methode Nebenprodukte (Chlorwasserstoff, *N*-Chloroformyl-Aminosäurechloride,  $\alpha$ -Isocyanato-säure-

chloride),<sup>[30]</sup> die sich störend auf die Polymerisation auswirken können und somit ein mehrmaliges Umkristallisieren des Produktes erfordern. FULLER verwendete statt des gasförmigen Phosgens eine toluolische Phosgenlösung, deren Handhabung einfacher und sicherer ist und kein Umkristallisieren nötig macht.<sup>[56]</sup>

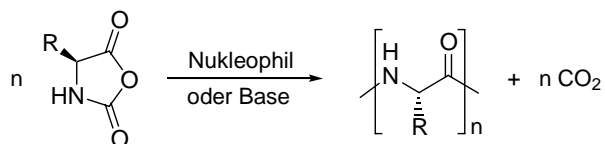
Das in dieser Arbeit verwendete  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-*N*-Carboxyanhydrid **5** ( $\gamma$ -BLG-NCA) wurde durch direkte Phosgenierung nach FULLER aus  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat **4** ( $\gamma$ -BLG) hergestellt (Abbildung 4-10). Das  $\gamma$ -BLG **4** wird durch Veresterung mit Benzylalkohol **3** aus der L-Glutaminsäure **2** hergestellt.



**Abbildung 4-10:** Synthese des  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-*N*-Carboxyanhydrids ( $\gamma$ -BLG-NCA) **5**.

#### 4.3.2 Mechanismen der NCA-Polymerisation

Für die Polymerisation der NCAs können verschiedene nukleophile (z. B. primäre Amine) oder basische (z. B. tertiäre Amine) Initiatoren eingesetzt werden (Abbildung 4-11).



**Abbildung 4-11:** Polymerisation des NCAs zum Polypeptid.

Je nach eingesetztem Initiator läuft die Polymerisation nach unterschiedlichen Mechanismen ab. Werden primäre Amine (z. B. *n*-Hexylamin) eingesetzt, findet ein nukleophiler ringöffnender Kettenwachstumsprozess statt (Amin-Mechanismus). Werden dagegen tertiäre Amine als Initiatoren verwendet, wird das NCA deprotoniert und damit aktiviert. Nach dieser



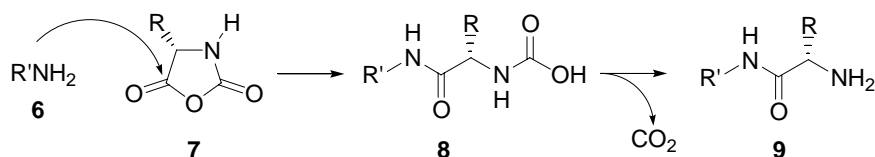
Aktivierung ist das Monomer ein Nukleophil und kann ein weiteres Monomer angreifen und einen Kettenwachstumsschritt auslösen („activated monomer“ (a. m.) Mechanismus).

In den letzten 10 Jahren wurden von DEMING weitere Initiatoren basierend auf Übergangsmetallkomplexen zur Initiierung der NCA-Polymerisation entwickelt (Nickel initiierender Mechanismus). Die Nachteile der bisher gängigen Mechanismen wurden dadurch eliminiert und eine Kontrolle über die NCA-Polymerisation erhalten, was für die Herstellung wohl definierter Polymermaterialien zwingend erforderlich ist. Weiterentwicklungen gab es in den letzten Jahren aber auch bei den traditionellen Mechanismen. In den folgenden Kapiteln werden diese Mechanismen sowie deren Vor- und Nachteile dargestellt.

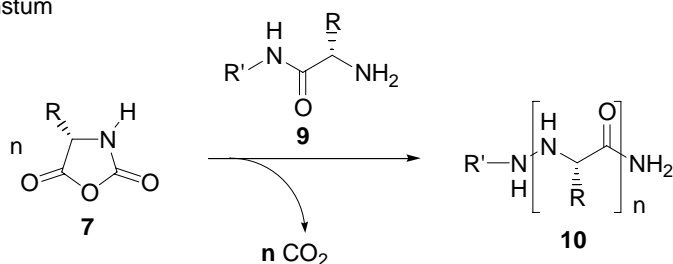
#### 4.3.2.1 Amin-Mechanismus

Der Amin-Mechanismus (Abbildung 4-12) der NCA-Polymerisation wurde zuerst von WESSELEY<sup>[57]</sup> und WATSON<sup>[58]</sup> beschrieben. Das NCA **7** wird von einem primären Amin **6** an der C-5 Position (Carbonylgruppe) unter Ringöffnung angegriffen. Dabei entsteht eine Carbaminsäure **8**. Nach CO<sub>2</sub>-Abspaltung bildet sich das Aminosäurederivat **9** mit einer primären Aminogruppe am Ende, welche ein weiteres NCA-Monomer **7** angreifen kann. Der Aufbau des Polypeptids **10** erfolgt durch einen Kettenwachstumsmechanismus. Als primäre Amine werden zumeist aliphatische Amine z. B. *n*-Hexylamin verwendet, da sie gute Nukleophile darstellen und Nebenreaktionen weitestgehend verhindert werden.

Initiierung

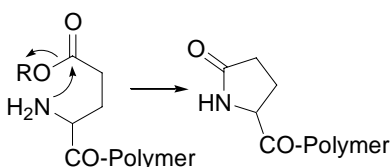


Wachstum



**Abbildung 4-12:** Amininitiiert Mechanismus der NCA-Polymerisation.<sup>[25, 59]</sup>

Die optimalen Polymerisationsbedingungen der NCA-Polymerisation für die verschiedenen NCA-Monomere sind empirisch ermittelt worden. Es gibt keinen universellen Initiator und keine einheitlichen Bedingungen, da die unterschiedlichen Eigenschaften der einzelnen NCAs und deren Polymere wie z. B. die Löslichkeit sehr verschieden sind. Ein weiterer Nachteil ist der geringe Polymerisationsgrad, der über den Amin-Mechanismus erreicht werden kann ( $PG < 150$ ).<sup>[25]</sup> Idealerweise wächst das Molekulargewicht linear mit dem Monomerverbrauch und kann über das Verhältnis der Monomer- zur Initiatorkonzentration  $[M]_0/[I]_0$  eingestellt werden. Es laufen allerdings eine Reihe von Nebenreaktionen ab, die durch Monomerverunreinigungen, Wasser oder durch Wechselwirkungen von Monomer zum Lösungsmittel initiiert werden, so dass der „lebende“ Charakter der Polymerisation nicht gegeben ist. Außerdem kann während der Polymerisation der Mechanismus zum anderen Mechanismus wechseln, wobei der jeweils andere Mechanismus eine Nebenreaktion darstellt. Hierdurch ist eine Kontrolle über das Kettenwachstum und über die Funktionalität des Kettenendes nicht mehr gegeben und man erhält Polypeptide mit einem „toten“ Kettenende und breite Molekulargewichtsverteilungen, die unter Umständen auch bimodal sein können.<sup>[30, 60]</sup> Ein weiteres Problem bei Polyglutamaten ist die in Abbildung 4-13 dargestellte Cyclisierung der endständigen Monomereinheit („back-biting“).<sup>[30]</sup>



**Abbildung 4-13:** Mögliche Abbruchreaktion der NCA-Polymerisation durch Cyclisierung der Aminendgruppe am Beispiel von PBLG.<sup>[30]</sup>

#### 4.3.2.2 „activated monomer“ Mechanismus

Werden tertiäre Amine als Initiatoren verwendet, so verläuft die Polymerisation nach dem so genannten „activated monomer“ (a.m.) Mechanismus (siehe Abbildung 4-14).<sup>[30]</sup> Der Initiator **11** reagiert hier als Base und im ersten Schritt erfolgt eine Deprotonierung des NCAs **7** an der unsubstituierten NH-Gruppe. Durch einen nukleophilen Angriff des entstandenen NCA-Anions **12** an ein weiteres NCA **7** an der C-5 Position entsteht ein Dimer **13**. Nach Decarboxylierung und einem  $H^+$ -Transfer-Schritt von einem NCA kann das entstandene *N*-Aminoacyl-NCA **14** ein weiteres deprotoniertes NCA **12** angreifen. Die so entstandenen

Oligopeptide können im weiteren Reaktionsverlauf zu Polypeptiden mit hohen Molekulargewichten kondensieren. Der Initiator dient hier mehr als Katalysator in einem Protonierungs-/Deprotonierungs-Gleichgewicht und wird daher nicht in das wachsende Kettenende eingebaut. Eine Kontrolle des Molekulargewichts und der Molekulargewichtsverteilung sowie eine Funktionalisierung des Kettenendes ist nicht möglich. Nebenreaktionen finden hier auch unter anderem durch einen Wechsel des a.m. Mechanismus zum Amin-Mechanismus statt.

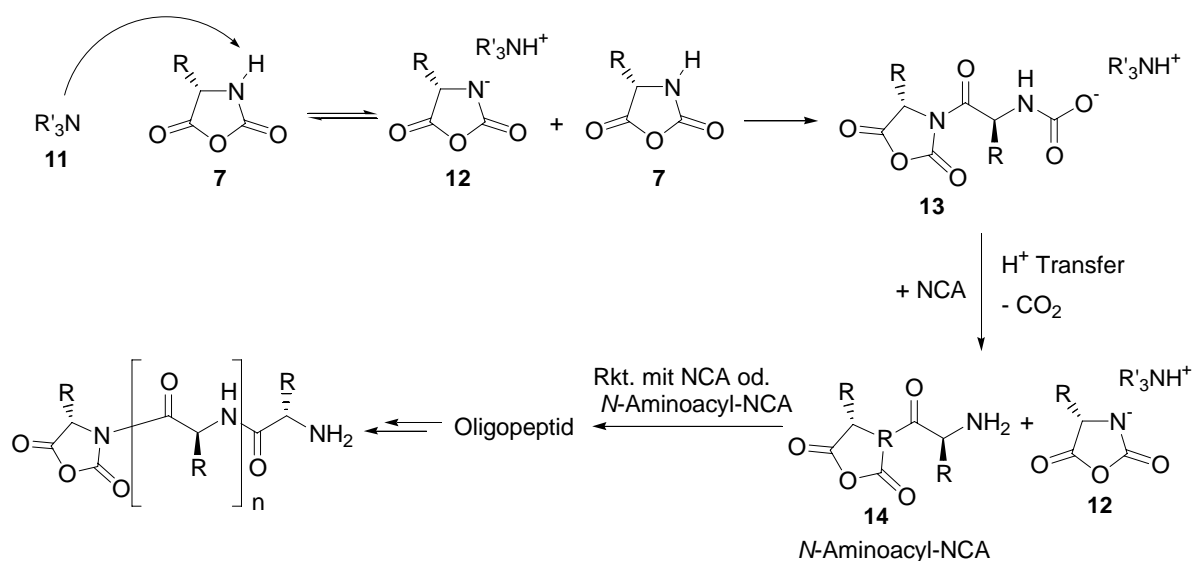


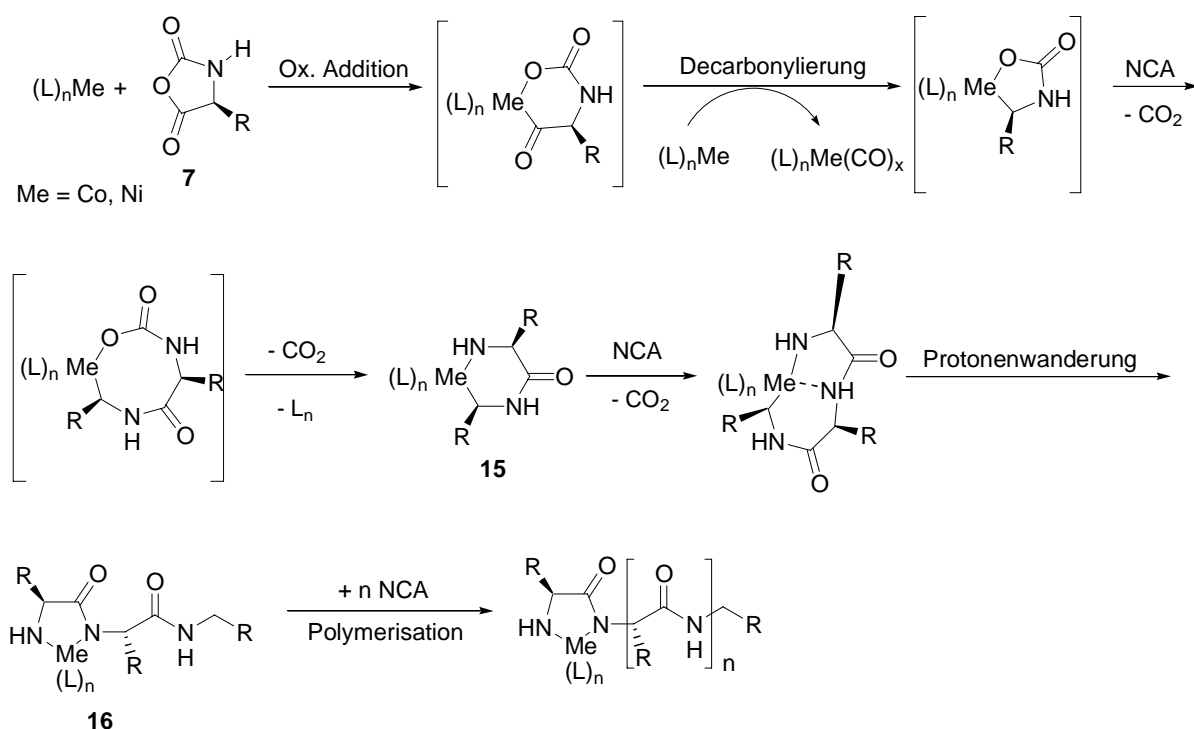
Abbildung 4-14: a.m. Mechanismus der NCA-Polymerisation.<sup>[59]</sup>

#### 4.3.2.3 Nickel initiiert NCA-Mechanismus nach DEMING

DEMING stellte 1997 Übergangsmetall-Amin Komplexe als Initiatoren für eine kontrollierte NCA-Polymerisation vor.<sup>[19, 61]</sup> Als hocheffiziente Initiatoren haben sich Komplexe mit den Übergangsmetallen Nickel(0) (z. B.  $bpyNi(COD)$ )<sup>[19, 62]</sup> und Kobalt ( $(PMe_3)_4Co$ )<sup>[63]</sup> erwiesen. Es können Polypeptide mit einer engen Molekulargewichtsverteilung  $M_w/M_n < 1.20$  und mit einem kontrollierbaren Molekulargewicht zwischen 500 g/mol und 500 000 g/mol hergestellt werden.<sup>[9]</sup> Mit diesen Übergangsmetallkomplexen können eine Vielzahl von NCA-Monomeren zu Homopolypeptiden polymerisiert werden. Durch sequentielle Addition von anderen NCA-Monomeren ist es außerdem möglich, Blockcopolypeptide mit verschiedenen Sequenzen und Zusammensetzungen herzustellen.<sup>[19, 20, 62]</sup>

Beide Metallkomplexe ( $bpyNi(COD)$ ) und  $(PMe_3)_4Co$ ) reagieren identisch mit einem NCA-Monomer **7** in einer oxidativen Addition zu einem metallazyklischen Komplex gefolgt von

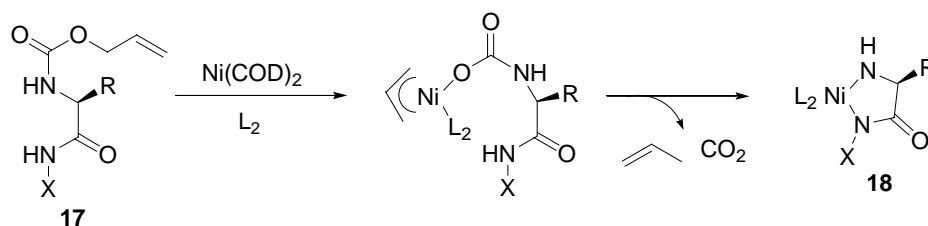
einer Decarbonylierung (Abbildung 4-15).<sup>[19, 62, 63]</sup> Durch die Addition eines weiteren NCA-Monomers **7** bildet sich ein sechsgliedriger Amido-Alkyl-Metallazyklus **15**. Durch die erneute Reaktion mit einem NCA-Monomer **7** findet eine Ringkontraktion dieses Zwischenproduktes zu einem fünfgliedrigen Amido-Amidat-Metallazyklus **16** statt. Diese Amido-Amidat-Metallkomplexe **16** wurden als aktive Spezies in der Polymerisation identifiziert.<sup>[21, 64]</sup>



**Abbildung 4-15:** Mechanismus der Nickel initiierten NCA-Polymerisation nach DEMING.<sup>[21]</sup>

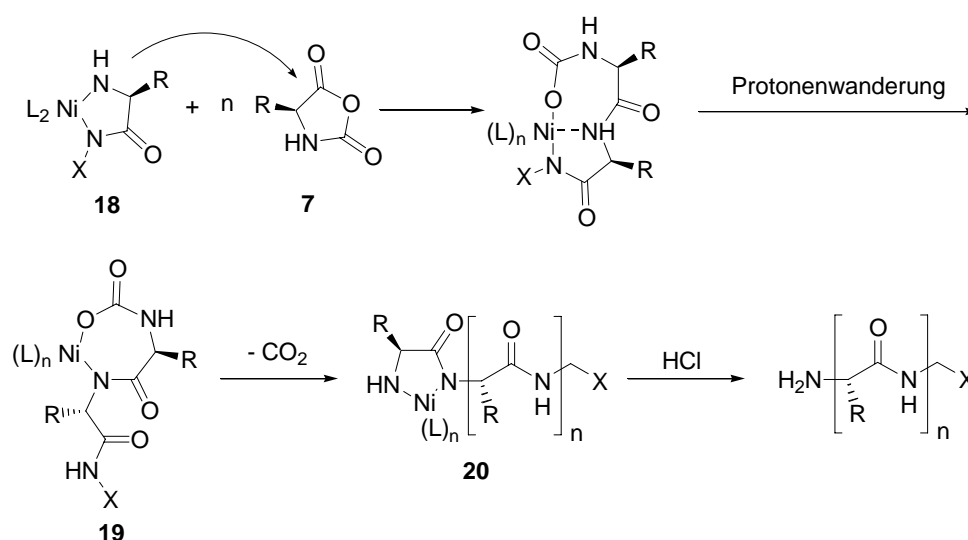
Mit diesen Amido-Amidat-Metallkomplexen ist es möglich, Blockcopolymere mit definierten Molekulargewichten, engen Molekulargewichtsverteilungen, kontrollierten Sequenzen und Zusammensetzungen verschiedener Aminosäuren herzustellen. Hierdurch kann die Struktur und damit auch die Eigenschaften der Polypeptide kontrolliert werden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die aktive Spezies für die Polymerisation *in situ* erzeugt werden muss und somit eine kontrollierte Funktionalisierung des Kettenendes der Polypeptide nicht erlaubt.<sup>[20]</sup>

DEMING et al. entwickelten daher eine Methode zur direkten Synthese dieser Art von Initiatoren.<sup>[20]</sup> Sie setzten zur Herstellung der Amido-Amidat-Metallkomplexe  $N_\alpha$ -Allyloxy-carbonyl (Alloc) geschützte Amine **17** ein, die mit nullvalentem Nickel reagieren (Abbildung 4-16).



**Abbildung 4-16:** Modifizierte Synthese des Amido-Amidat-Komplexes **18** nach DEMING.<sup>[21]</sup>

Die Reaktion von Alloc-aminosäureallylamid mit nullvalenten Nickelkomplexen (z. B.  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ ) kann mit verschiedenen Substituenten X und R und unterschiedlichen Donorliganden durchgeführt werden. Vielfältige Kombinationsmöglichkeiten von Aminosäuren und primären Aminen für die Herstellung dieser Initiatoren sind so möglich, und außerdem können mit dieser Methode auch Endgruppenfunktionalitäten in das Polypeptid eingeführt werden.<sup>[20]</sup> Der initiiierende Amido-Amidat-Komplex **18** kann isoliert und unter Inertgasatmosphäre aufbewahrt werden. Das Kettenwachstum, das von diesen Amido-Amidat-Komplexen **18** initiiert wird, startet mit einem Angriff der nukleophilen Amidogruppe an der elektrophilen  $\text{C}_5$ -Carbonylgruppe des NCA-Monomers **7** (Abbildung 4-17). Es entsteht ein Metallazyklus **19**, der sich durch eine anschließende Decarboxylierung verkleinert. Das Metall „wandert“ entlang der wachsenden Polymerkette **20**, während es von robusten Chelatliganden am aktiven Ende gehalten wird. Durch Zugabe von Salzsäure im Fällungsmittel des Polymers wird der Komplex zerstört und man erhält eine primäre Aminogruppe am Kettenende.



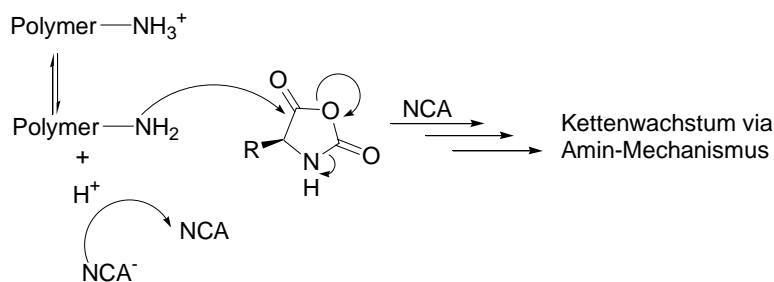
**Abbildung 4-17:** Mechanismus der NCA-Polymerisation initiiert durch Amido-Amidat-Komplexe **18** nach DEMING.<sup>[21]</sup>

DEMING et al. konnten zeigen, dass mit diesen Metallkomplexen Polypeptide mit engen Molekulargewichtsverteilungen ( $PD < 1.20$ ) und kontrollierbaren Molekulargewichten ( $500 \text{ g/mol} < M_n < 500\,000 \text{ g/mol}$ ) synthetisiert werden können. Außerdem können Blockcopolypeptide mit definierten Sequenzen und Zusammensetzungen erhalten werden.<sup>[21]</sup>

#### 4.3.2.4 Neue Entwicklungen in der NCA-Polymerisation

##### SCHLAAD-Mechanismus

SCHLAAD et al. stellten 2003 den Einsatz eines Aminhydrochlorids als Initiator für die NCA-Polymerisation vor (Abbildung 4-18).<sup>[16]</sup> Durch Dissoziation der Aminogruppe entsteht ein primäres Amin, das ein NCA angreifen kann. Eventuell gebildete NCA-Anionen können durch im Gemisch vorhandene Protonen reprotoniert werden und somit wird ein Wechsel zu dem a.m. Mechanismus verhindert. Mit diesem modifizierten Amin-Mechanismus können Nebenreaktionen wirksam zurückgedrängt werden und es ist möglich, Polypeptide mit einer engen Molekulargewichtsverteilung zu erhalten. Allerdings wurde dieser Mechanismus bisher von SCHLAAD et al. nur für das geschützte L-Lysin vorgestellt. LUTZ et al. verwendeten diesen Mechanismus für die Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA mit PEO-Makroinitiatoren. Allerdings erhielten sie nach einer Reaktionszeit von drei Tagen bei  $40^\circ\text{C}$  nur sehr geringe Umsätze und deutlich kleinere Molekulargewichte als eingestellt.<sup>[65]</sup>



**Abbildung 4-18:** Modifizierter amininitiiert NCA-Mechanismus nach SCHLAAD et al.<sup>[16]</sup>

##### NCA-Polymerisation unter Hochvakuumtechnik

HADJICHRISTIDIS et al.<sup>[66]</sup> gehen davon aus, dass ein Großteil der Nebenreaktionen der amininitiierten NCA-Polymerisation durch Verunreinigungen im NCA-Monomer und durch Verunreinigungen der Reagenzien (z. B. durch Wasser) verursacht werden. Sie entwickelten eine Hochvakuumtechnik, um die NCA-Polymerisation unter Bedingungen für eine lebende Polymerisation durchzuführen. Unter wasserfreien Bedingungen und mit einem ausreichend

großen Reaktionsvolumen gelang es ihnen, Polypeptide (hier PBLG) mit geringen Polydispersitäten ( $PD = 1.02$  bis  $1.12$ ) herzustellen. Sie konnten ebenfalls eine lineare Abhängigkeit des Molekulargewichts vom Umsatz zeigen und Blockcopolypeptide darstellen. In der Literatur ist umstritten, ob die Schlussfolgerung richtig ist, dass die Probleme und Limitierungen der aminitierten NCA-Polymerisation in den letzten Jahrzehnten ausschließlich auf Verunreinigungen im Reaktionssystem zurückzuführen sind.<sup>[59]</sup> Angemerkt wird, dass wichtige Nebenreaktionen nicht nur auf Wasser zurückzuführen sind, sondern auch auf Reaktionen mit Monomer, Lösungsmittel und Polymer (z. B. Abbruch durch Reaktion der Aminendgruppe mit einer Esterseitengruppe und mit DMF, Kettenübertragung zum Monomer).<sup>[30, 60]</sup> Eine Erklärung für die gute Kontrolle der Polymerisation unter Hochvakuumbedingungen ist, dass Verunreinigungen ansonsten eine Rolle als Katalysator für Nebenreaktionen mit Monomer, Polymer oder Lösungsmittel spielen. Polare Medien wie Wasser können sich ans Monomer oder an das wachsende Kettenende anlagern und so die Reaktivität dieser beeinflussen.<sup>[59]</sup>

### **NCA-Polymerisation in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur**

GIANI et al.<sup>[67]</sup> untersuchten die aminitierte NCA-Polymerisation von  $N_\epsilon$ -Trifluoroacetyl-L-Lysin-NCA in DMF in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur mittels „nonaqueous capillary-electrophoresis“ (NACE) und GPC-MALLS. Bei der NCA-Polymerisation unter normalen Bedingungen (Raumtemperatur, 48 h Reaktionszeit) wurde zum einen eine bimodale Molekulargewichtsverteilung und zum anderen ein hoher Anteil von „toten“ Polymerketten (78 %) festgestellt. Dieses „tote“ Material entsteht unter anderem durch die Reaktion von DMF mit den lebenden Polymerketten und trägt eine *N*-Formyl-Endgruppe. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur der NCA-Polymerisation auf 50°C zeigte keine nennenswerten Unterschiede (80 % totes Polymermaterial) im Vergleich zur Polymerisation bei Raumtemperatur. Durch die Reduzierung der Reaktionstemperatur auf 0°C wurden bei der Polymerisation keine signifikanten Mengen an toten Polymerketten (1 %) festgestellt. Allerdings wurde immer noch eine bimodale Molekulargewichtsverteilung erhalten und die Reaktionszeit erhöhte sich auf eine Woche. Der Beweis einer lebenden Polymerisation wurde durch die Zugabe von weiterem NCA-Monomer, durch die Zunahme des Molekulargewichts und durch die Abwesenheit von toten Kettenenden erbracht. Die Eliminierung der Abbruch- und Nebenreaktionen, auf die die Bildung der toten Polymerketten zurückgeführt werden können, kann auf eine höhere Aktivierungsenergie der Nebenreaktionen im Vergleich zum Wachstumsschritt erklärt werden.<sup>[67]</sup>

## 4.4 Kontrollierte radikalische Polymerisation

An der freien radikalischen Polymerisation besteht seit den 50iger Jahren ein sehr großes technisches Interesse zur Herstellung hochmolekularer Polymere. Mit dieser Polymerisationstechnik werden 50 % der synthetischen Polymere hergestellt.<sup>[24]</sup> Der große Einsatzbereich lässt sich durch die Vielzahl der Vinylmonomere, die mittels radikalischer Polymerisation polymerisiert werden können, und durch die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erklären. Die Polymerisation kann in einem großen Temperaturbereich ( $-80^{\circ}\text{C} - 250^{\circ}\text{C}$ ) erfolgen und es bestehen geringe Anforderungen bezüglich der Reinheit der Monomere und des Lösungsmittels. Lediglich der Ausschluss von Sauerstoff muss gewährleistet werden. Die freie radikalische Polymerisation ist außerdem in Substanz oder in verschiedenen Reaktionsmedien als Lösung, wässrige Suspension, Emulsion oder Dispersion durchführbar. Allerdings finden Abbruchreaktionen wie Radikalkopplung und Disproportionierung statt, so dass nur eine begrenzte Kontrolle über die Polymereigenschaften, wie z. B. Molekulargewicht, Polydispersität, Endfunktionalisierung, Architektur und Zusammensetzung, ausgeübt werden kann.

Die Herstellung definierter Polymere war bis vor einigen Jahren nur über ionisch lebende Polymerisationen (z. B. lebend anionische Polymerisation) möglich. Die lebende Polymerisation ist ein Kettenwachstumsprozess ohne Kettenabbruchreaktionen. Allerdings erfordert diese Polymerisationstechnik eine hohe Reinheit der eingesetzten Substanzen sowie einen konsequenten Ausschluss von Wasser, Sauerstoff,  $\text{CO}_2$  und weiteren Verunreinigungen. Eine Kontrolle der radikalischen Polymerisation wurde über die Minimierung der Abbruchreaktionen durch eine Reduzierung der Radikalkonzentration während der Polymerisation und durch einen schnellen und vollständigen Initiierungsschritt erhalten.<sup>[24]</sup> Das Molekulargewicht hängt vom Verhältnis der Monomer- zur Initiatorkonzentration ab und es können enge Molekulargewichtsverteilungen erreicht werden ( $1.0 < M_w/M_n < 1.5$ ). Durch diese Weiterentwicklungen ist es möglich, neue Polymermaterialien und definierte Polymere herzustellen, die für viele Anwendungen von Bedeutung sind.

Die Reduzierung der Radikalkonzentration zur Vermeidung irreversibler Abbruchreaktionen kann durch eine schnelle reversible Deaktivierung zu einer schlafenden Spezies erfolgen. Diese kann wiederum reversibel aktiviert werden, um freie Radikale für das Kettenwachstum der Polymerisation zu erhalten. So wird die Radikalkonzentration während der Polymerisation



möglichst gering gehalten. Für das Gleichgewicht der schlafenden und der aktiven Spezies müssen zwei Bedingungen erfüllt werden:

- Das Gleichgewicht zwischen der schlafenden und der aktiven Spezies muss auf der Seite der schlafenden Spezies liegen, damit die Gesamtkonzentration der Radikale gering ist und Abbruchreaktionen vermieden werden.
- Der Austausch zwischen der schlafenden und der aktiven Spezies muss schneller sein als die Wachstumsgeschwindigkeit, so dass alle Polymerketten dieselbe Wahrscheinlichkeit zur Monomeraddition haben.

Die irreversiblen Abbruchreaktionen werden allerdings nur minimiert und nicht vollständig verhindert und infolgedessen geht die Kontrolle der Polymerisation ab einem bestimmten Molekulargewicht verloren. Deshalb sollte nicht von einer lebenden Polymerisation, sondern von einer kontrolliert/lebenden oder nur kontrollierten Polymerisation gesprochen werden.

Bisher existieren drei mögliche Konzepte für die kontrollierte radikalische Polymerisation:

- reversibler Transfer eines Atoms auf einen Metallkomplex („atom transfer radical polymerization“ (ATRP))
- reversible homolytische Spaltung der schlafenden Kette in ein Polymerradikal und in ein stabiles Radikal („stable free radical polymerization“)
- schneller degenerativer Transfer einer funktionellen Gruppe zwischen schlafender und aktiver Spezies („reversible addition-fragmentation chain transfer“ (RAFT) Polymerisation).

Im Folgenden werden die drei kontrolliert radikalischen Polymerisationstechniken vorgestellt.

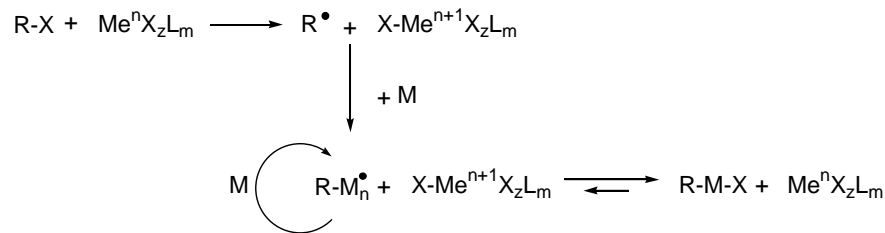
#### 4.4.1 „Atom Transfer Radical Polymerization“ (ATRP)

Die „Atom Transfer Radical Polymerization“ (ATRP) wurde 1995 von MATYJAZEWSKI<sup>[68]</sup> und SAWAMOTO<sup>[69]</sup> entwickelt und wird mit einem Übergangsmetall in niedriger Oxidationsstufe mit komplexierenden Liganden und Alkylhalogeniden als Initiatoren durchgeführt. Polymerisierbare Monomere sind Styrol und seine Derivate, Acrylate, Methacrylate, Acrylamide und Acrylnitril. Als Katalysatorsysteme werden Übergangsmetalle wie z. B. Ruthenium (II), Eisen (II), Kupfer (I) und Nickel (II) eingesetzt, die mit verschiedenen Liganden, die die Reaktivität und Löslichkeit des Metallkomplexes stark beeinflussen, komplexiert werden. Als Initiatoren dienen Halogenester, Halogenalkylbenzole, Sulfonylhalogenide und solche Verbindungen, die durch Transfer eines Atoms stabile aber genügend reaktive Radikale bilden können.<sup>[70]</sup> Um einen kontrollierten Polymerisationsmechanismus zu gewährleisten, müssen Initiatorsystem, Reaktivität des Metallkomplexes und Monomer aufeinander abgestimmt werden.

##### 4.4.1.1 Mechanismus der ATRP

Der Mechanismus der ATRP (Abbildung 4-19) beruht auf der aus der organischen Chemie bekannten „Atom Transfer Radical Addition Reaction“ (ATRA).<sup>[70]</sup> Das Radikal  $R\cdot$  wird aus der schlafenden Spezies  $R-X$  durch einen reversiblen Redoxprozess erzeugt, der durch einen Übergangsmetallkomplex in niedriger Oxidationsstufe  $Me^n$  katalysiert wird. Es findet ein Halogentransfer von der schlafenden Spezies zum Komplex statt und das Übergangsmetall geht dabei durch einen Ein-Elektronen-Übergang in eine höhere Oxidationsstufe  $X-Me^{n+1}$  über. Das Radikal kann nun ein Monomer addieren und ein neues Radikalzentrum  $RM\cdot$  bilden. Es kann ebenso durch einen Halogentransfer von dem Übergangsmetallkomplex in der hohen Oxidationsstufe  $X-Me^{n+1}$  zu einer schlafenden Spezies  $RM-X$  deaktiviert werden. Die schlafende Spezies  $RM-X$  kann erneut durch einen Halogentransfer aktiviert werden und weiteres Monomer addieren. Die Polymerkette wächst durch Addition der Monomere ähnlich der freien radikalischen Polymerisation. Nur ein geringer Prozentsatz an Polymerketten geht in einer gut kontrollierten ATRP Abbruchreaktionen wie Radikalkombination und Disproportionierung ein. Die Initiierung erfolgt schnell und quantitativ, so dass alle wachsenden Polymerketten zur selben Zeit starten. Ebenso ist eine schnelle, reversible Deaktivierung für

ein einheitliches Wachstum wichtig. Die Konzentration der Radikale bleibt während der Polymerisation gering.

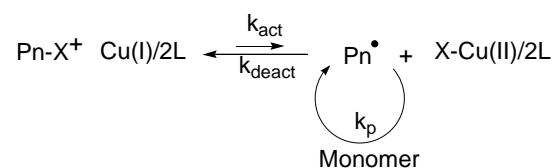


**Abbildung 4-19:** Allgemeines Schema des ATRP-Mechanismus.

Das Gleichgewicht zwischen der schlafenden (R-M-X) und der aktiven (R-M<sub>n</sub>•) Spezies ist für die Kontrolle über die Polymerisation entscheidend und sollte auf der Seite der schlafenden Spezies liegen. Die Gleichgewichtslage wird durch verschiedene Faktoren wie z. B. Metall, Ligand, Initiator, Monomer, Lösungsmittel, Temperatur etc. beeinflusst.

#### 4.4.1.2 Kinetik der ATRP

Die Polymerisationsgeschwindigkeit der ATRP hängt stark von dem Gleichgewicht zwischen aktiver und schlafender Spezies (Abbildung 4-20) und damit von der Konzentration der einzelnen Komponenten ab.



**Abbildung 4-20:** Gleichgewichtsreaktion der ATRP mit den entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten.

Unter Berücksichtigung einer schnellen Gleichgewichtseinstellung und dass Abbruchreaktionen aufgrund des „Persistent Radical Effects“ (PRE) für die Kinetik unbedeutend sind, wird folgendes Geschwindigkeitsgesetz für die ATRP erhalten.<sup>[71]</sup>

$$R_p = k_p [M] \cdot [P^\bullet] = k_p K_{eq} \cdot [M] \cdot [I]_0 \cdot \frac{[Cu^I]}{[Cu^{II} X]} \quad \text{Gleichung 4-1}$$

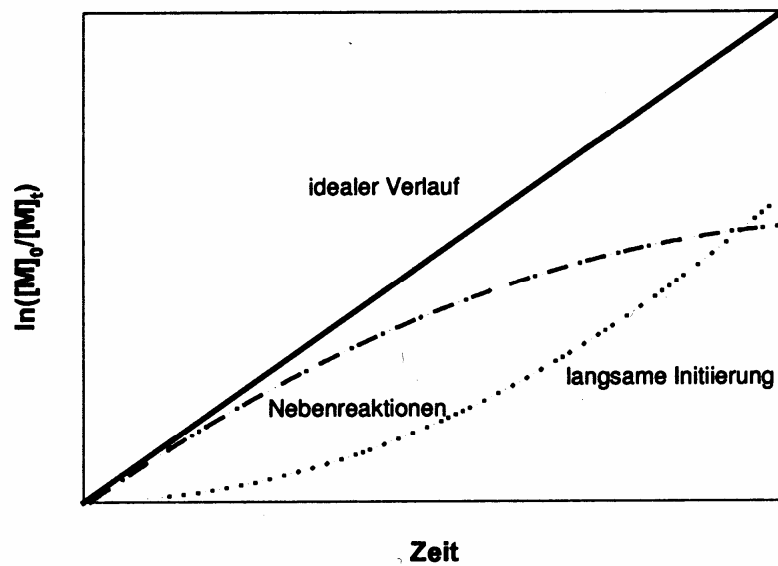
$$\text{mit } K_{eq} = \frac{k_{act}}{k_{deact}} = \frac{[P^\bullet] \cdot [Cu^{II} X]}{[Cu^I] \cdot [PX]} \quad \text{Gleichung 4-2}$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist erster Ordnung bezüglich Monomer- und Initiatorkonzentration sowie zur Konzentration des Cu(I)-Komplexes. Bei Erhöhung der Konzentration der deaktivierenden Cu(II)-Spezies nimmt die Polymerisationsgeschwindigkeit ab.<sup>[71]</sup> Allerdings ist die Abhängigkeit der Polymerisationsgeschwindigkeit von der anfänglichen Konzentration der Cu(II)-Spezies aufgrund der spontanen Bildung von Cu(II) durch den PRE komplexer. Die Kinetik hängt außerdem noch von vielen weiteren Faktoren ab, wie von der Löslichkeit des Aktivators und Deaktivators und den möglichen Wechselwirkungen dieser sowie von der Art und Zusammensetzung des Reaktionsmediums. Um eine kontrollierte Polymerisation zu erhalten, muss die Deaktivierungskonstante  $k_{deact}$  deutlich größer sein als die Aktivierungskonstante  $k_{act}$  ( $k_{deact} \gg k_{act}$ ), da ansonsten nur eine konventionelle radikalische Polymerisation mit einer Redoxinitiierung ohne Kontrolle erreicht wird.<sup>[26]</sup>

Durch Integration der Gleichung 4-1 mit  $R_p = d[M]/dt$  ergibt sich:

$$\ln \frac{[M]_0}{[M]_t} = k_p [P^\bullet] \cdot t = k_p^{app} \cdot t \quad \text{Gleichung 4-3}$$

Wird  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 4-21), so ergibt sich für eine kontrollierte Polymerisation eine lineare Abhängigkeit.



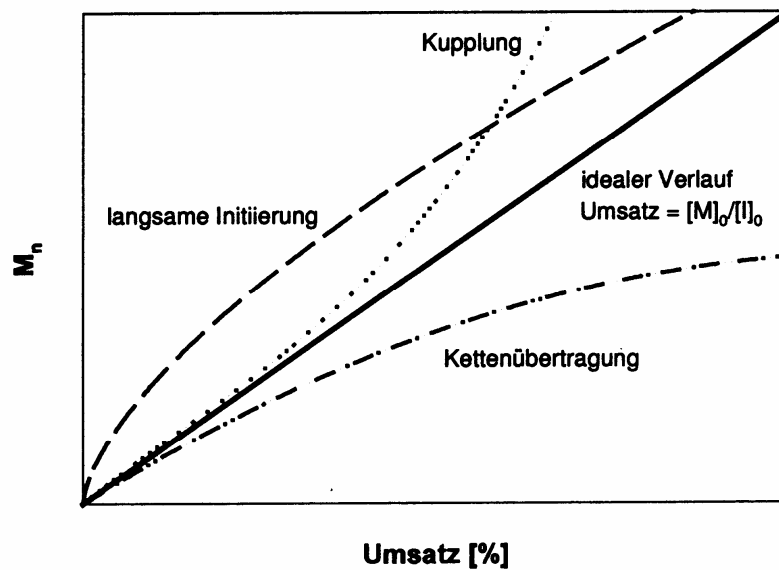
**Abbildung 4-21:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für eine kontrollierte radikalische Polymerisation.

Die lineare Abhängigkeit zwischen  $\ln([M]_0/[M]_t)$  und der Zeit ist ein Zeichen für eine konstante Konzentration der aktiven Spezies während der Polymerisation und eine Polymerisationsgeschwindigkeit erster Ordnung bezüglich des Monomers. Bei einer Erhöhung der Polymerisationsgeschwindigkeit im Laufe der Polymerisation deutet dies auf eine langsame Initiierung hin, während eine Verlangsamung Terminierungsreaktionen anzeigt. Transferreaktionen haben dagegen keinen Einfluss auf die Kinetik.<sup>[24]</sup>

Eine kontrollierte Polymerisation mit einer Kinetik erster Ordnung zeigt auch eine lineare Abhängigkeit des Molekulargewichts mit dem Umsatz, so dass das gewünschte Molekulargewicht durch das Verhältnis der Monomer- zur Initiatorkonzentration eingestellt werden kann (Gleichung 4-4). Ist das Molekulargewicht kleiner als erwartet, deutet das auf Kettenübertragungsreaktionen hin, ist es dagegen höher als erwartet, so kann dies ein Hinweis auf Kupplungsreaktionen sein. In Abbildung 4-22 ist die lineare Abhängigkeit graphisch dargestellt.

$$P_n = \frac{\Delta[M]}{[I]}$$

**Gleichung 4-4**



**Abbildung 4-22:** Auftragung des Molekulargewichts  $M_n$  gegen den Umsatz.

Die Polydispersität  $PD$  sinkt bei einem idealen Verlauf mit dem Umsatz  $p$ , der Deaktivierungsgeschwindigkeitskonstante  $k_d$  und der Konzentration des Deaktivators  $[X-Cu^{II}]$ .  $PD$  wächst dagegen mit der Konzentration des Initiators  $[RX]_0$  und der Wachstumsgeschwindigkeitskonstante  $k_p$  (Gleichung 4-5).

$$PD = \frac{\overline{M}_w}{\overline{M}_n} = 1 + \left( \frac{k_p \cdot [RX]_0}{k_d \cdot [X-Cu^{II}]} \right) \cdot \left( \frac{2}{p} - 1 \right) \quad \text{Gleichung 4-5}$$

Das heißt, man erhält einheitlichere Polymere mit einer Poisson-Verteilung, wenn sowohl der Umsatz als auch die Konzentration des Deaktivators in Lösung hoch und die Konzentration des Initiators niedrig ist. Außerdem sollte der Deaktivator sehr reaktiv und das Wachstum langsam sein.

#### 4.4.1.3 Komponenten der ATRP

Mittels ATRP wurden bereits viele Monomere polymerisiert: Styrol und seine Derivate, Acrylate, Methacrylate, Acrylamide, Methacrylamide und Acrylnitril.<sup>[24, 70]</sup> Allerdings erfordert die ATRP von den einzelnen Monomeren ein spezifisches Set an Komponenten wie Metallkomplex, Ligand und Initiator sowie bestimmte Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel,

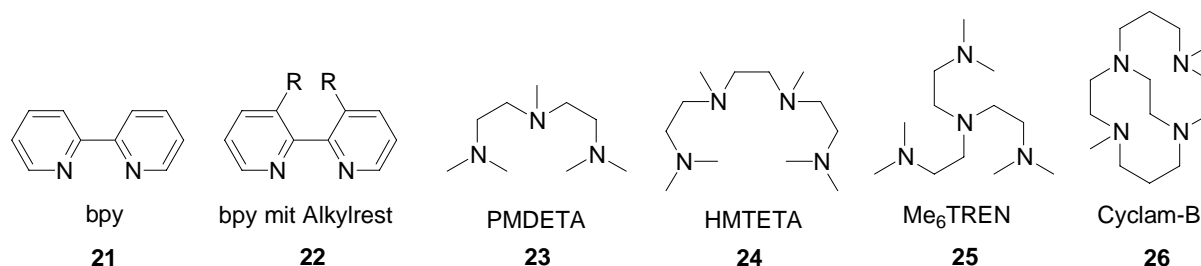
Temperatur, Reaktionszeit), die empirisch für die verschiedenen Monomere bestimmt werden müssen.<sup>[72, 73]</sup>

Die wichtigste Komponente im ATRP-System ist der Katalysator, ein Übergangsmetallkomplex, der für den Atom-Transfer-Schritt und damit für den Austausch zwischen schlafender und aktiver Spezies verantwortlich ist. Eingesetzt wurden bereits die Übergangsmetalle Ruthenium (II), Eisen (II), Kupfer (I) und Nickel (II)<sup>[70]</sup>, wobei Kupfer (I) in der Polymerisation von Styrol, Acrylat und Methacrylat sehr häufig eingesetzt wurde.<sup>[24]</sup> Die ATRP mit Ruthenium-Komplexen ist für die Polymerisation von Methacrylaten, Acrylaten und Styrol geeignet, die Eisen-basierte für Styrol und Methacrylate. Die Nickel-basierte ATRP eignet sich dagegen nur für Methacrylate.<sup>[26, 70, 72]</sup> Im Weiteren soll nur auf die Kupfer-basierte ATRP eingegangen werden, da diese für die im Rahmen dieser Arbeit gewählten Monomere am geeignetsten ist.

Die Liganden haben die Aufgabe, das Kupfersalz zu lösen und die Aktivität des Kupferkatalysators einzustellen. Die Wahl des Liganden hat damit einen starken Einfluss auf Effektivität des Katalysators und damit auch auf das Gleichgewicht zwischen aktiver und schlafender Spezies.<sup>[74]</sup> Der Ligand sollte mit dem Metall einen starken Komplex bilden und gleichzeitig eine Expansion der Koordinationssphäre und einen selektiven Atom-Transfer erlauben ohne Nebenreaktionen zu begünstigen.<sup>[75]</sup> In der Kupfer-basierten ATRP haben sich stickstoffhaltige Liganden bewährt.<sup>[74, 75]</sup> Dabei bieten einzähnige Liganden keine oder nur eine geringe Kontrolle in der ATRP, während zweizähnigen Liganden zu einer besseren Kontrolle über die Polymerisation führen, jedoch mit geringen Geschwindigkeiten. Zudem sind diese Liganden wie z. B. 2,2'-Bipyridin (bpy) **21** (vgl. Abbildung 4-23) in unpolarem Medium nicht löslich, so dass ein heterogenes ATRP-System vorliegt. Alkylsubstituenten am bpy **22** (z. B. Dionylbipyridin (dNbpy)) führen dagegen zu einem löslichen Kupferkomplex und zu einer höheren Komplexaktivität.<sup>[74]</sup> Die erreichten Polydispersitäten der Polymere liegen bei 1.05.<sup>[72]</sup>

Mehrzähnige stickstoffhaltige Liganden zeigen mit Cu(I)Br höhere Komplexaktivitäten und wurden bereits erfolgreich in der ATRP eingesetzt. Dabei spielen sowohl elektronische als auch sterische Effekte eine Rolle. Wichtig ist, dass die Aktivität mit der Anzahl der Koordinationsstellen steigt ( $N4 > N3 > N2 \gg N1$ ) und mit der Zahl der verbrückenden C-Atome sinkt ( $C2 > C3 \gg C4$ ).<sup>[72]</sup> Systematische Untersuchungen zur Aktivität der Katalysatoren haben gezeigt, dass Ethylenbrücken (C2) als Spacer zwischen den koordinierenden Stickstoffatomen

am effektivsten sind. Der Koordinationswinkel ist hier optimal.<sup>[75]</sup> Lineare mehrzählige Liganden (wie z. B. Pentamethyldiethylentriamin **23** (PMDETA) und Hexamethyltriethylentetraamin **24** (HMTETA)) sind zudem kostengünstig kommerziell zu erwerben und zeigen nur eine geringere Färbung in der Polymerisationslösung. Tris(2-(dimethylamino)ethyl)amin **25** (Me<sub>6</sub>TREN) bildet als verzweigter mehrzähliger Ligand einen der aktivsten Komplexe. Auch mit überbrückten und cyclischen Systemen können sehr hohe Polymerisationsgeschwindigkeiten erreicht werden (Cyclam-B **26**, Abbildung 4-23).<sup>[74]</sup> Die Aktivität des Kupferkomplexes hängt stark von der Struktur des Liganden ab, so dass geringe Änderungen große Unterschiede in der Aktivität hervorrufen können. In der Kupfer-basierten ATRP von MMA führen mehrzählige lineare stickstoffhaltige Liganden zu moderaten Polymerisationsgeschwindigkeiten und zu einer guten Kontrolle über die Polymerisation. Liganden wie PMDETA **23** und HMTETA **24** haben sich hier bewährt.<sup>[76]</sup>



**Abbildung 4-23:** Strukturen einiger stickstoffhaltigen Liganden.

Die eingesetzten Initiatoren sollten nach Möglichkeit eine ähnliche Struktur wie die entsprechende Polymerendgruppe haben, das heißt für die Polymerisation von Styrol Phenyl-ethylhalogenide und von Methacrylaten z. B. Ethyl-2-bromisobutyrate. Das Halogenatom am Initiator und im Metallkomplex sollten einander entsprechen. Die Wahl des Initiators kann einen starken Einfluss auf die Kontrolle der Polymerisation haben, da eine schnelle Initiierung von Bedeutung ist. Die Wahl des Initiators stellt das so genannte „Fein-Tuning“ in der ATRP dar. Alkylbromide als Initiatoren sind ca. 20 mal aktiver als Alkylchloride, da die C-Br-Bindung schwächer als die C-Cl-Bindung ist. Ebenso steigt die Aktivierungsgeschwindigkeit mit dem Substitutionsgrad des Alkylhalogeninitiators (primär < sekundär < tertiär). Verantwortlich ist hierfür die höhere Stabilität von tertiären Radikalen im Vergleich zu sekundären und primären Radikalen, die nach der Spaltung der C-X-Bindung entstehen.<sup>[73, 77]</sup> Für die Polymerisation von MMA mit Cu(I)Br/dNbpy ist Ethyl-2-bromisobuttersäure als Initiator erfolgreich eingesetzt worden.<sup>[31, 32, 77]</sup>



Die ATRP kann sowohl in Substanz als auch in Lösung durchgeführt werden. Der Einsatz von Lösungsmitteln ist unter bestimmten Umständen nötig wie z. B. bei Unlöslichkeit des Polymers in dem Monomer oder bei Einsatz eines Makroinitiators. Allerdings ist die Lösungs-polymerisation bei Einsatz gleicher Mengen an Reagenzien im Gegensatz zur Substanz-polymerisation langsamer.<sup>[72]</sup> Wird die ATRP in Lösung durchgeführt, kann dies homogen oder auch heterogen sein, z. B. in Emulsion oder Suspension. Als Lösungsmittel kommen Toluol, Anisol, Diphenylether, Ethylacetat, Aceton, DMF, Ethylencarbonat und Alkohole in Frage.<sup>[24]</sup> Aber auch Wasser und superkritisches Kohlenstoffdioxid als umweltfreundliches Reaktionsmedium sind denkbar.<sup>[78]</sup> Das Lösungsmittel sollte keinen Kettentransfer und keine Nebenreaktionen begünstigen sowie keine Wechselwirkungen mit dem Katalysator zeigen. Es können aber auch Änderungen der Katalysatorstruktur hervorrufen werden, die je nach Lösungsmittel sehr unterschiedlich sein können und Auswirkungen auf das Gleichgewicht haben können.<sup>[79, 80]</sup> Ebenfalls kann in manchen Fällen durch Zugabe von Lösungsmittel ein Katalysator besser im System gelöst werden, wie z. B. bei der ATRP mit  $\text{Cu(I)Cl}/(\text{bpy})_2$  durch Zugabe von 10 % v/v DMF.<sup>[81]</sup>

Durch Variation der Temperatur kann auch Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit genommen werden. Eine Erhöhung der Temperatur führt zu einer Steigerung der Polymerisationsrate, dabei wächst sowohl die Konstante der Radikalwachstumsrate als auch die Konstante des Atom-Transfer-Gleichgewichts. Dabei ist die Aktivierungsenergie für das Radikalwachstum höher als für den Radikalabbruch, so dass auch das Verhältnis von  $k_p/k_t$  größer wird. Bei höheren Temperaturen kann somit eine bessere Kontrolle erzielt werden. Durch die Erhöhung der Temperatur wird unter Umständen auch eine bessere Löslichkeit des Katalysatorkomplexes erreicht. Allerdings können bei erhöhter Temperatur auch Kettenübertragung- und Nebenreaktionen begünstigt werden. Die optimale Reaktionstemperatur hängt von dem eingesetzten Monomer, von dem Katalysator und von dem gewünschten Molekulargewicht ab und muss für jedes System ermittelt werden.

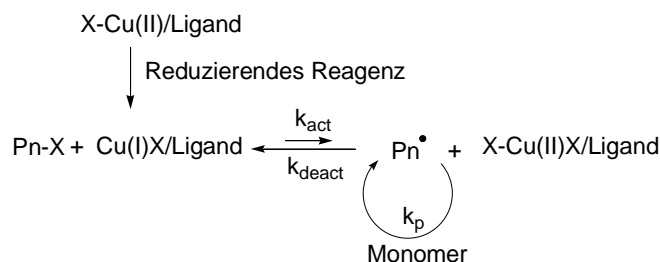
Lange Reaktionszeiten, die zu vollständigem Monomerumsatz führen, haben meist eine Erhöhung der Polydispersität zur Folge. Bei langen Reaktionszeiten muss zudem mit einem Verlust der Endgruppe gerechnet werden, was bei der Herstellung von endfunktionalisierten Polymeren und bei der Herstellung von Makroinitiatoren vermieden werden sollte. Ein Monomerumsatz von 95 % sollte daher nicht überschritten werden.

Die ATRP zeigt sich gegenüber funktionellen Gruppen tolerant und die Zugabe von Wasser, aliphatischen Alkoholen oder anderen polaren Zusätzen nehmen nur wenig oder gar nicht Einfluss auf die Kontrolle der Polymerisation (Kupfer-basierte ATRP).<sup>[71]</sup> Durch diese Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ist es ohne das Schützen und Entschützen funktioneller Gruppen möglich, definierte funktionelle Polymere mittels ATRP herzustellen. Allerdings zeigte sich, dass die Polymerisationsrate durch Zugabe von Pyridin und Triphenylphosphin stark verringert wird. Die Koordinationssphäre des Cu(I)-Komplexes wird durch die stark koordinierenden Komponenten abgesättigt und Cu(I)-Komplexe werden gebildet, die für den Atom-Transfer inaktiv sind.<sup>[71]</sup> Amine und Phosphin-Liganden als Komponenten zur Cu-ATRP verhindert die Polymerisation.<sup>[72]</sup> Die ATRP ist in Anwesenheit einer geringen Menge von Sauerstoff möglich. Der Sauerstoff wird von dem Katalysator, der in einer höheren Konzentration vorliegt als Radikale vorhanden sind, abgefangen. Allerdings wird die Konzentration des Katalysators durch dessen Oxidation reduziert und die Polymerisationsgeschwindigkeit herabgesetzt.<sup>[24, 72]</sup> Es konnte aber gezeigt werden, dass durch Zugabe von Cu(0) die ATRP trotz Sauerstoff, der sich in der Reaktionslösung befunden hat, kontrolliert durchgeführt werden kann.<sup>[82]</sup>

#### 4.4.1.4 Neue Entwicklungen der ATRP

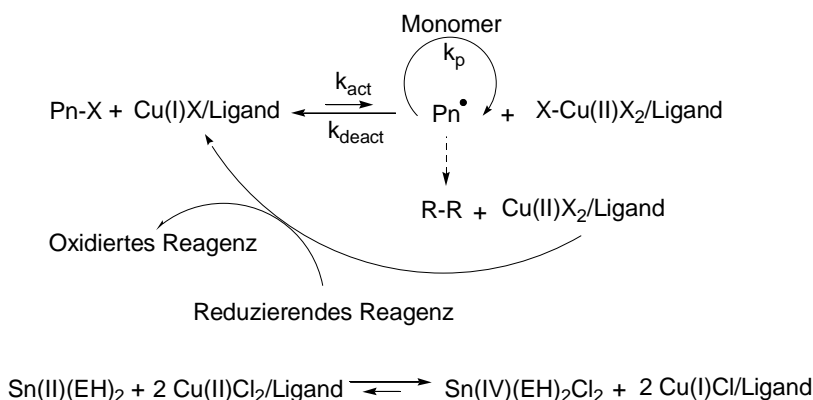
Nachteilig bei der ATRP ist die Empfindlichkeit des Katalysatorsystems gegenüber Sauerstoff und die damit verbundene schwierige Handhabung des Katalysatorkomplexes. Ebenso ist eine Aufarbeitung des Polymers zur Abtrennung des Katalysatorkomplexes für industrielle Anwendungen nachteilig.<sup>[78]</sup> Mit neu entwickelten hochaktiven Kupfer-basierten Komplexen kann eine Reduzierung der Katalysatorkonzentration erreicht werden.<sup>[83]</sup> Eine Abtrennung des Katalysatorkomplexes ist dadurch in vielen Fällen nicht mehr nötig. Allerdings kann eine geringe Katalysatorkonzentration bei weniger stabilen Komplexen zur Dissoziation führen.

Von MATYJASZEWSKI et al. wurde der „Activators generated by electron transfer“ (AGET) Prozess vorgestellt,<sup>[84, 85]</sup> bei dem höher oxidierte und stabilere Cu(II)-Komplexe durch reduzierende Reagenzien wie Zinn(II) 2-ethylhexanoat ( $\text{Sn}(\text{EH})_2$ ) oder Ascorbinsäure schnell zu Cu(I)-Komplexen reduziert werden. Anschließend startet die Polymerisation wie eine normale ATRP (Abbildung 4-24).



**Abbildung 4-24:** Mechanismus der AGET-ATRP.<sup>[84]</sup>

Eine weitere Reduzierung der Katalysatorkonzentration ist durch die „Activators regenerated by electron transfer“ (ARGET) ATRP möglich, bei der Katalysatorkonzentrationen unter 10 ppm in der Polymerisation eingesetzt werden. Bei der ARGET-ATRP findet eine langsame, gleichmäßige Regeneration des Cu(II)-Komplexes zu Cu(I)-Komplexen durch reduzierende Reagenzien während der Polymerisation statt (Abbildung 6-25). Dadurch wird auch Cu(II) reduziert, dass während des Polymerisationsprozesses durch Kettenabbruchsreaktionen gebildet wird.<sup>[86, 87]</sup>



**Abbildung 4-25:** Mechanismus des ARGET-Prozesses in der ATRP.<sup>[86]</sup>

Als reduzierendes Reagenz kann in der ARGET-ATRP ebenfalls Sn(EH)<sub>2</sub> und in heterogenen Systemen auch Ascorbinsäure verwendet werden.<sup>[87]</sup> Es wurden bereits Methylacrylat, *n*-Butylacrylat, MMA und Styrol mit diesem System polymerisiert.<sup>[87, 88]</sup> Durch die Toleranz des Systems gegenüber Luft ist auch eine „grafting from“ Polymerisation von Siliciumwafern ohne großen experimentellen Aufwand möglich.<sup>[89]</sup>

#### 4.4.2 Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP)

Die Nitroxid vermittelte Polymerisation („Nitroxide mediated Polymerization“, NMP) ist ebenfalls eine kontrollierte radikalische Polymerisation, bei der durch Reduzierung der Radikalkonzentration Nebenreaktionen und irreversible Abbruchreaktionen unterdrückt werden. Das Konzept der NMP beruht auf Dissoziation und Kombination eines stabilen Radikals mit dem wachsenden Kettenende und wird daher auch als „Stable Free Radical Polymerization“ (SFRP) bezeichnet. Sie ist potentiell einfacher als die ATRP, da hier kein Metallkomplex zur Kontrolle der Polymerisation nötig ist, was zu einer großen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und zu einer einfacheren Aufarbeitung führt. Es kommt nicht zu einer Kontamination mit Metallionen, was diese Polymerisationstechnik wiederum für die industrielle Herstellung interessant macht. Andererseits ist die NMP lange Zeit nur in der Polymerisation von Styrol und seinen Derivaten einsetzbar gewesen. Mit der Entwicklung neuer Nitroxide, die als stabile Radikale eingesetzt werden, haben sich in den letzten Jahren die Möglichkeiten der NMP verbessert.<sup>[27]</sup>

##### 4.4.2.1 Mechanismus der NMP

###### Bimolekularer Prozess

Nitroxide, wie z. B. das TEMPO (2, 2, 6, 6-Tetramethylpiperidinyloxid), wurden schon früher als Radikalfänger und als Polymerisationsinhibitoren eingesetzt. Bei höheren Temperaturen reagieren sie jedoch nicht mehr als Inhibitoren, sondern als Polymerisationsvermittler. Bei einer Temperatur von 130°C sind stabile Nitroxide (z. B. TEMPO) in der Lage, mit Dibenzoylperoxid (BPO) Styrol in Substanz mit einem linearen Monomerumsatz mit der Zeit und Polydispersitäten von 1.2 zu polymerisieren. Dabei zerfällt das BPO **27** zum initiiierenden Radikal und reagiert mit einem Styrolmonomer **28** zu einer wachsenden Kette (Abbildung 4-26). Das TEMPO **29** kann nun durch Kombination mit dem Polymerradikal **30** das Kettenwachstum stoppen und es entsteht eine schlafende Spezies **31**. Diese kann wieder in ein Polymerradikal **30** und in das stabile Radikal **29** dissoziieren. Das Polymerradikal **30** kann weiter wachsen, während das stabile Radikal **29** nicht mit einem Monomer reagieren kann, sondern nur mit dem Polymerradikal **30**. So wird insgesamt gesehen die Konzentration der Radikale verringert und dadurch irreversible Abbruchreaktionen minimiert.

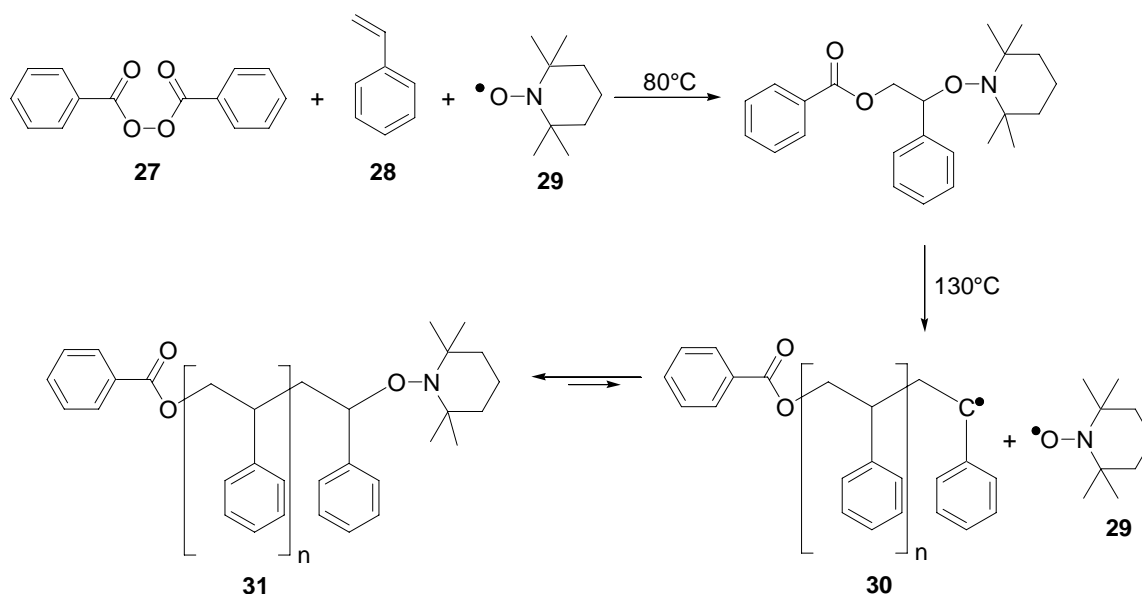


Abbildung 4-26: Mechanismus der NMP: Bimolekularer Prozess.<sup>[27]</sup>

Allerdings besteht im bimolekularen Prozess der Nachteil, dass die initiiierende Spezies wenig definiert und die Konzentration des Initiators ungenau ist. Somit ist die Einstellung des Molekulargewichts über das Verhältnis der Monomer- zur Initiatorkonzentration nur bedingt möglich.

### Unimolekularer Prozess

Der unimolekulare Prozess beruht auf dem Einsatz von unimolekularen definierten Initiatoren,<sup>[90]</sup> deren Struktur auf der Alkoxyaminfunktionalität, die am Kettenende des wachsenden Polymers während der inaktiven Phase vorhanden ist (vgl. Abbildung 4-27), beruht.

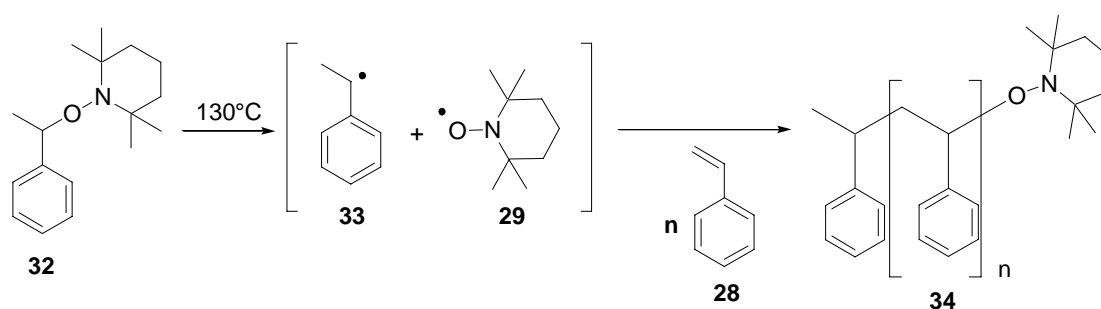


Abbildung 4-27: NMP-Mechanismus: Unimolekularer Prozess.<sup>[27]</sup>

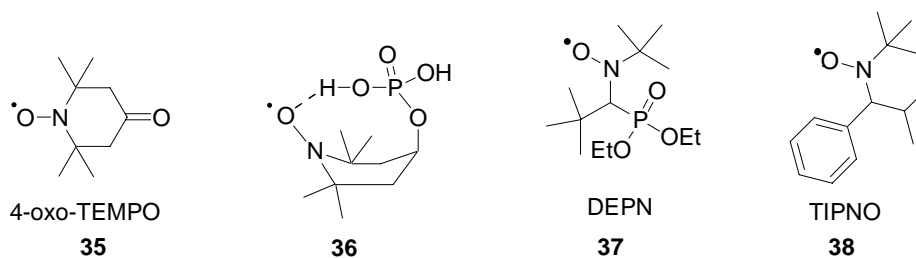
Die C-O Bindung des Alkoxyaminderivates **32** ist thermisch instabil und zerfällt beim Erhitzen zum initiiierenden Radikal **33** ( $\alpha$ -Methylbenzylradikal) und zum stabilen Nitroxidradikal **29** in einem Verhältnis von 1:1 (Abbildung 4-27). Das initiiierende Radikal **33** kann

nun Monomer **28** addieren und das Nitroxidradikal **29** reagiert dann mit dem wachsenden Kettenende zur schlafenden Spezies **34** analog zu dem bimolekularen Mechanismus.

Vorteil des unimolekularen Prozesses ist die definierte Struktur des Initiators. Die Konzentration der initiiierenden Spezies ist so genau bekannt und das Molekulargewicht kann über das Verhältnis der Monomer- zur Initiatorkonzentration eingestellt werden. Die Struktur des Polymers kann ebenfalls besser kontrolliert werden und eine Funktionalisierung des Initiators und damit die kontrollierte Einführung von funktionellen Gruppen in das Polymer ist möglich.<sup>[91, 92]</sup>

#### 4.4.2.2 Nitroxide

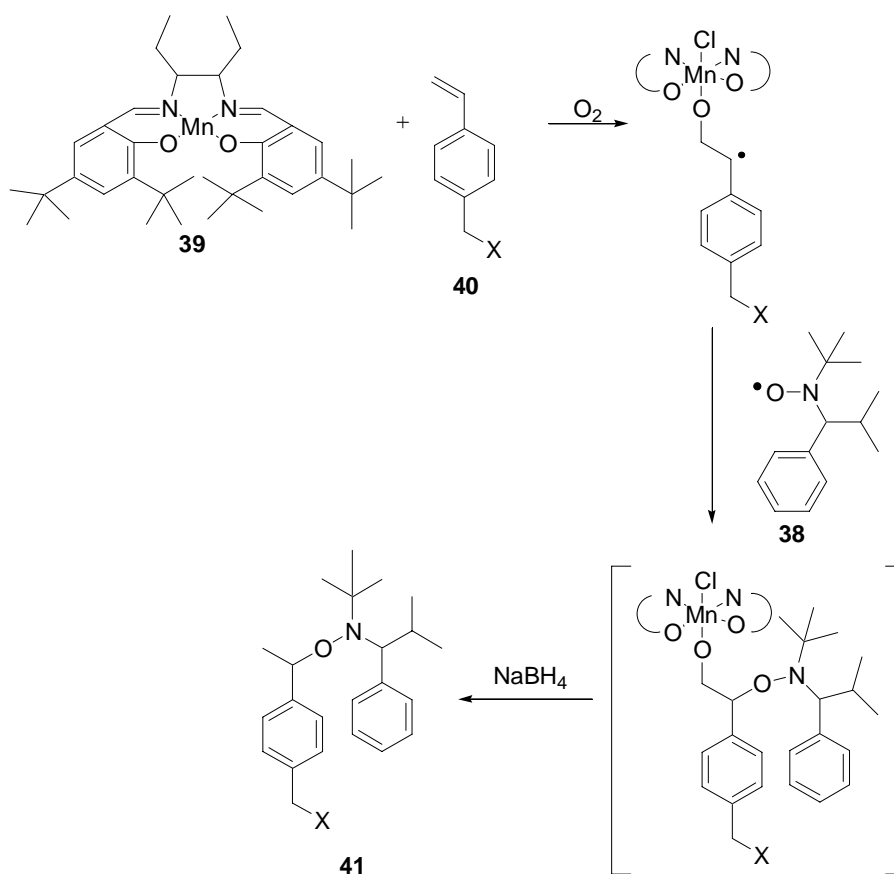
Der Einsatz von TEMPO **29** als stabiles Radikal in der NMP ist aufgrund der einfachen Zugänglichkeit zu erklären. Es werden allerdings hohe Polymerisationstemperaturen zwischen 125° und 145°C und lange Reaktionszeiten (24-72 h) benötigt. Viele Monomerklassen lassen sich allerdings mit TEMPO **29** als Polymerisationsvermittler nicht polymerisieren, so dass der Einsatz der NMP mit TEMPO **29** auf Styrol und seine Derivate beschränkt war.<sup>[24]</sup> Durch Strukturveränderungen der Nitroxide (**35** und **36** in Abbildung 4-28) konnten diese Nachteile erfolgreich umgangen werden, da die stabilen Radikale an vielen reversiblen Terminierungen und Aktivierungsschritten teilnehmen und eine Änderung der Struktur somit starke Auswirkungen hat. Mit diesen auf TEMPO basierenden Nitroxiden ist es möglich, auch andere Vinylmonomere außer Styrol zu polymerisieren, allerdings mit nicht zufrieden stellenden Polydispersitäten. Die Verwendung von acyclischen, nichtquartären Nitroxiden (**37** und **38** in Abbildung 4-28) als Polymerisationsvermittler führte dagegen zu enormen Verbesserungen. Diese Alkoxyamine haben im Gegensatz zu dem TEMPO ein Wasserstoffatom am  $\alpha$ -Kohlenstoff. Als Beispiel sind in Abbildung 4-28 die Phosponat-Derivate (z. B. 4-(Diethoxyphosphinyl)-2,2,5,5-Tetramethyl-3-azahexan-3-nitroxid **37**/DEPN)<sup>[93]</sup> und die Familie der Arene (z. B. 2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-oxyl **38**/TIPNO)<sup>[94]</sup> dargestellt.



**Abbildung 4-28:** Funktionalisierte TEMPO Derivate (**35** und **36**) und  $\alpha$ -CH basierte Nitroxide (**37** und **38**).

Mit diesen Polymerisationsvermittlern ist die Polymerisation von mehreren Monomerklassen wie Acrylaten, Acrylamiden, 1,3-Dienen<sup>[95]</sup> und Acrylnitril basierten Monomeren mit einer guten Kontrolle über das Molekulargewicht und einer geringen Polydispersität möglich. Ebenso ist es mit diesen Nitroxiden möglich, Random- und Blockcopolymere herzustellen<sup>[95]</sup> und über den Initiator funktionelle Gruppen einzuführen.<sup>[96]</sup> Mit der Entwicklung der Alkoxyamine als stabile Radikale in der NMP ist es gelungen, Limitierungen der NMP zu eliminieren und sie im Vergleich zur ATRP als Alternative zur kontrollierten radikalischen Polymerisation einzusetzen. Viele verschiedene Nitroxide sind bereits in der NMP eingesetzt worden und in der Literatur beschrieben.<sup>[24, 27]</sup>

Für die Synthese der Alkoxyamine hat sich eine Syntheseroute mit dem so genannten Jacobsen-Katalysator, einem Mangan(III)Salen-Komplex **39** bewährt (siehe Abbildung 4-29).<sup>[94]</sup> Die Addition des Nitroxids **38** erfolgt an der Doppelbindung eines olefinischen Derivates **40**, z. B. an der aktivierten Doppelbindung von Styrol. Dabei entsteht ein Organomangan-Intermediat, das durch Reduktion mit Natriumborhydrid das Alkoxyamin **41** bildet. Vorteil dieser Syntheseroute ist die hohe Ausbeute und die weitestgehende Vermeidung von Nebenreaktionen, was die Isolierung und Aufarbeitung erheblich vereinfacht. Außerdem können über diese Route funktionelle Gruppen eingeführt werden, die anschließend bei der NMP am Kettenende verbleiben. Als Nitroxidradikal können verschiedene Spezies eingesetzt werden, so dass mit dieser Syntheseroute viele verschiedene Nitroxide erhalten werden können.<sup>[27, 94]</sup>



**Abbildung 4-29:** Synthese von Alkoxyaminen **41** mit dem Jacobsen-Reagenz **39**.<sup>[94]</sup>

Von GRUBBS et al. wurde eine *in situ* Synthese von Alkoxyaminen vorgestellt, die vor allem in der NMP von Acrylaten eingesetzt wird.<sup>[97, 98]</sup> Des Weiteren wurden von FLAKUS et. al. acyclische  $\alpha$ -hydrogenhaltige Nitroxide (BIPNO) und die entsprechenden Alkoxyamine entwickelt, die ebenfalls über Mn(Salen)-Katalysatoren synthetisiert wurden. Diese sind für die Polymerisation von Styrol und *n*-Butylacrylaten geeignet.<sup>[99]</sup>



### 4.4.3 „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ Polymerisation

Die „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ (RAFT) Polymerisation wurde 1998 von RIZZARDO<sup>[28]</sup> et al. entwickelt. Zu einer konventionellen frei radikalischen Polymerisation mit Monomer und Initiator wird eine kleine Menge einer Dithioesterkomponente als Kettenüberträger hinzugegeben. Der Transfer des Kettenüberträgers (chain transfer agent, CTA) zwischen den wachsenden Radikalketten und der schlafenden polymeren Kette reguliert das Wachstum des Molekulargewichts und limitiert die Abbruchreaktionen. Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Klassen der kontrollierten radikalischen Polymerisation ist die RAFT-Polymerisation die Vielseitigste. Mit dieser Methode, vergleichbar mit der freien radikalischen Polymerisation, können eine Vielzahl von Monomerklassen wie (Meth)acrylate, Styrol, Acrylamide und weitere Vinylmonomere polymerisiert werden.<sup>[28]</sup> Vergleichbare Reaktionsbedingungen können verwendet werden und die Polymerisation ist in Substanz, in Lösung, in Emulsion oder auch in Suspension möglich. Außerdem zeigt die RAFT-Polymerisation eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (OH, COOH, NR<sub>2</sub>, NCO). Es sind auch komplexe Polymerstrukturen (Blockcopolymere<sup>[100]</sup> und Sterne<sup>[101]</sup>) möglich. Das Molekulargewicht kann über das Konzentrationsverhältnis von Monomer zu Transferreagenz eingestellt werden. Es werden Polymere mit einer Polydispersität < 1.2 erhalten, die als Kettenende die Thionylgruppe tragen.<sup>[28]</sup>

Das Prinzip der RAFT-Polymerisation beruht auf dem Kettentransfer zwischen den polymeren Ketten als bimolekulare Reaktion. Die beiden anderen kontrollierten Reaktionsmechanismen beruhen dagegen auf einem reversiblen „Radikal-Capping“ (monomolekulare Reaktion).

#### 4.4.3.1 Mechanismus der RAFT-Polymerisation

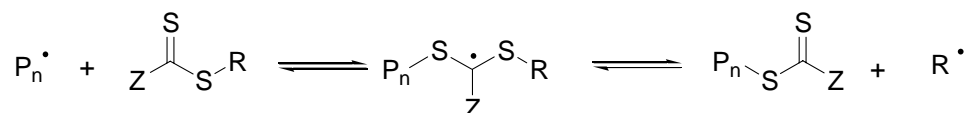
Wie bei der konventionellen freien radikalischen Polymerisation werden für die Initiierung der RAFT-Polymerisation Radikale aus dem Zerfall von Initiatoren z. B. Azo- oder Peroxyverbindungen erhalten, die mit dem Monomer reagieren (Abbildung 4-30). Die wachsende Radikalkette reagiert sehr schnell mit der reaktiven S-C-Doppelbindung des RAFT-Reagenzes, einer Dithiocarbonyl-Verbindung. Das so erhaltene Intermediatradikal zerfällt entweder in die wachsende Radikalkette und in das RAFT-Reagenz oder in ein neues Radikal

$R^\bullet$  und ein RAFT-Reagenz mit Polymerkette (Makro-RAFT-Reagenz). Das Radikal  $R^\bullet$  reinitiiert die Polymerisation durch Reaktion mit dem Monomer und erzeugt so ein neues wachsendes Radikal  $P_m^\bullet$ , das weiter wächst oder an das Makro-RAFT Reagenz addiert. Das anfängliche RAFT-Reagenz wird vollständig verbraucht und es ist nur das Makro-RAFT-Reagenz im Reaktionsmedium vorhanden. Es stellt sich ein Gleichgewicht ein, das als Haupt-Gleichgewicht bezeichnet wird.<sup>[102]</sup> Hier findet ein schneller Austausch zwischen den aktiven und den schlafenden (mit der Thiocarbonylthio-Komponente terminierten) Ketten statt. Für alle Ketten besteht so die gleiche Wahrscheinlichkeit des Wachstums, so dass Polymere mit einheitlichem Molekulargewicht erhalten werden. Die Intermediatradikale konnten durch Elektronenspinresonanz (ESR) Messungen nachgewiesen werden.<sup>[103]</sup> Untersuchungen mittels  $^1\text{H-NMR}$ , UV-VIS Spektroskopie und auch MALDI-ToF Messungen zeigten, dass der größte Teil der Polymerketten eines Polymers die Reinitiiierungsgruppe R am einen Ende und am anderen Ende die Thiocarbonylthio-Einheit trägt. Eine geringe Anzahl an Ketten mit der Thiocarbonylthio-Gruppe am Ende wurde durch den freien Radikalinitiator initiiert.

Initiierung und Wachstum



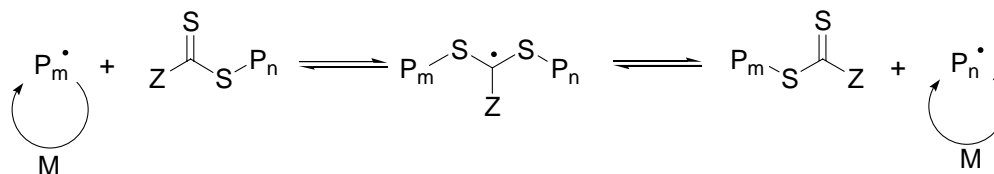
Addition des RAFT Reagenz - "Pre-equilibrium"



Reinitiiierung



Kettengleichgewicht durch "Reversible Addition-Fragmentation" - "Main equilibrium"



**Abbildung 4-30:** Mechanismus der RAFT-Polymerisation.<sup>[24, 102]</sup>

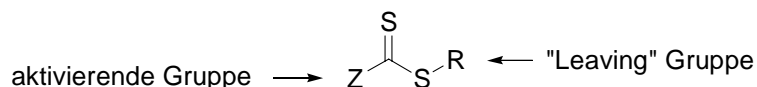
Das Molekulargewicht  $M_n$  kann theoretisch aus dem Verhältnis der Konzentrationen von Monomer zu RAFT-Reagenz ermittelt werden.

$$M_{n,theo} = \frac{[Monomer]}{[CTA]} \times M(Monomer) \times Umsatz + M(CTA) \quad \text{Gleichung 4-6}$$

Allerdings ist der Mechanismus der RAFT-Polymerisation und die Kinetik auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll, noch nicht vollständig geklärt und einige Effekte werden in der Literatur unterschiedlich gedeutet.<sup>[102, 104, 105]</sup>

#### 4.4.3.2 RAFT-Reagenz

Die Kettentransferreagenzien für die RAFT-Polymerisation haben zum einen eine aktivierende Gruppe, die so genannte Z-Gruppe, und eine weitere Gruppe, die als Radikal R• abgespalten werden kann, die „leaving“ Gruppe (vgl. Abbildung 4-31). Über diese beiden Gruppen kann die Kettentransferaktivität des Reagenzes eingestellt und dem entsprechenden Monomer angepasst werden.

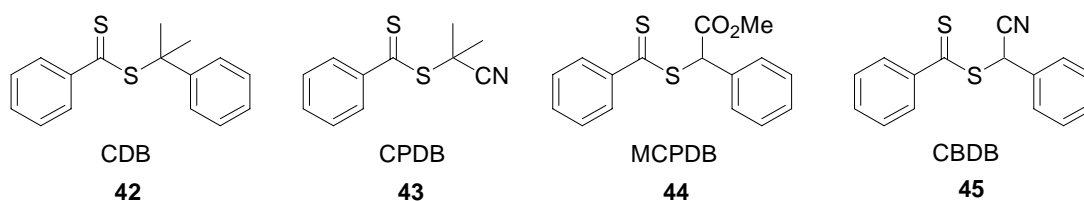


**Abbildung 4-31:** Schema des RAFT-Reagenzes.<sup>[28]</sup>

Die Z-Gruppe soll die Schwefel-Kohlenstoff-Doppelbindung für eine radikalische Addition aktivieren und das Intermediat-Radikal stabilisieren. Die Stabilität des Intermediates darf aber die Fragmentierung des Intermediates in das neue freie Radikal und in das polymere RAFT-Reagenz nicht verhindern. Für die meisten Monomere ist die Phenylgruppe eine gute Z-Gruppe, da hier die Balance zwischen Stabilisierung und der Reaktivität für die Fragmentierung sehr günstig ist. Außerdem sind Benzylgruppen und Alkylgruppen geeignet.<sup>[106, 107]</sup> Die Gruppe R muss eine gute Abgangsgruppe und in der Lage sein, die Polymerisation zu reinitiiieren.<sup>[107]</sup> Es wurde gezeigt, dass die Struktur des RAFT-Reagenzes auf die Polymerisation von MMA bei 60°C einen großen Einfluss hat und dass die Effizienz des Reagenzes bei einer gleich bleibenden Gruppe Z stark von der Gruppe R abhängig ist.<sup>[108]</sup>

Es müssen die Effekte von beiden Gruppen auf das RAFT-Reagenz betrachtet werden, um ein effizientes Kettentransferreagenz für die kontrollierte Polymerisation der verschiedenen Monomere zu finden. Durch die hohe Variabilität sind viele verschiedene Reagenzien

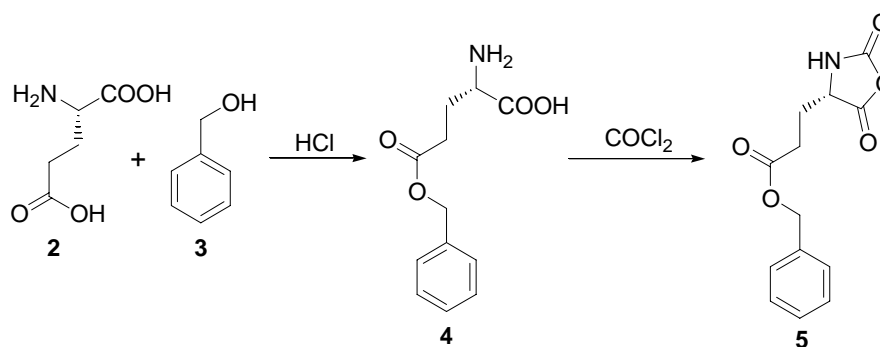
möglich. Am effizientesten haben sich Cumyldithiobenzoat **42** (CDB), Cyanisopropyl-dithiobenzoat **43** (CPDB), Methoxycarbonylphenylmethyldithiobenzoat **44** (MCPDB) und  $\alpha$ -Cyanobenzylthiobenzoat **45** (CBDB) (Abbildung 4-32) für die gängigen Monomere (Styrol, (Meth)acrylat, (Meth)acrylamidderivate) herausgestellt.<sup>[107]</sup> Allerdings werden weiterhin neue RAFT-Reagenzien synthetisiert und auf ihre Effizienz getestet.<sup>[109, 110]</sup>



**Abbildung 4-32:** Effektive Kettentransferreagenzien für die RAFT-Polymerisation.<sup>[107]</sup>

## 5 Monomersynthese - Synthese von $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-*N*-Carboxyanhydrid

Aminosäuren können nicht direkt homopolymerisiert werden, sondern müssen vorher in ihre aktivierte Form überführt werden. Diese ist das *N*-Carboxyanhydrid (NCA), welches durch direkte Phosgenierung (FUCHS-FARTHING-Methode)<sup>[53, 54]</sup> aus der Aminosäure hergestellt werden kann (vgl. Kapitel 4.3.1). In dieser Arbeit wurde zur Herstellung stäbchenförmiger Polypeptide in der NCA-Polymerisation  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-*N*-Carboxyanhydrid **5** ( $\gamma$ -BLG-NCA) als Monomer eingesetzt, da das resultierende Polymer PBLG in Lösung helicale Strukturen ausbildet.<sup>[25]</sup> Die Synthese erfolgt ausgehend von der L-Glutaminsäure **2**, die zur Veresterung der  $\gamma$ -Aminosäuregruppe mit Benzylalkohol **3** zum  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat ( $\gamma$ -BLG) **4** umgesetzt wird (Abbildung 5-1).



**Abbildung 5-1:** Synthese des  $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-*N*-Carboxyanhydrids **5** ( $\gamma$ -BLG-NCA).

Die Ausbeute dieser Reaktion ist mit durchschnittlich ca. 10% sehr gering (Literatur: 25 %<sup>[25]</sup>), da die L-Glutaminsäure **2** bei der Reaktion nicht vollständig umgesetzt wird. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch mehrmaliges Umkristallisieren bis zu einem konstanten Schmelzpunkt (Literatur: 174°C<sup>[111]</sup>), mit dem die Reinheit des Produktes  $\gamma$ -BLG **4** kontrolliert werden kann. Da der experimentelle Aufwand dieser Synthese relativ groß und die Ausbeute sehr niedrig ist, wurde das  $\gamma$ -BLG **4** anschließend kommerziell erworben.

Die Umsetzung des  $\gamma$ -BLGs **4** zum entsprechenden NCA **5** erfolgt über die Reaktion mit Phosgen (Abbildung 5-1). Hierbei wurde nach FULLER<sup>[56]</sup> Phosgen in toluolischer Lösung verwendet, das kommerziell erhältlich ist. Phosgen in Lösung ist labortechnisch im Gegensatz

zu Phosgen im gasförmigen Zustand gut handhabbar und gut zu dosieren. Das  $\gamma$ -BLG-NCA **5** kann nach der Isolierung direkt eingesetzt werden und bedarf keiner umfangreichen Aufreinigung. Bei Verwendung von Phosgenersatzstoffen wie Di- oder Triphosgen,<sup>[55]</sup> bei denen erst während der Reaktion das Phosgen freigesetzt wird, ist wegen der entstehenden Nebenprodukte<sup>[30]</sup> eine Umkristallisation nötig. Dies ist aufgrund der Empfindlichkeit des Produktes gegenüber Feuchtigkeit aufwändig (vgl. Kapitel 4.3).

$\gamma$ -BLG-NCA **5** wurde nach Möglichkeit direkt vor der Polymerisation hergestellt und sofort verwendet, da aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Luftfeuchtigkeit eine Lagerung nur für einige Tage unter Vakuum bei  $-30^{\circ}\text{C}$  erfolgen kann. Eine optische Bewertung des NCAs (rein weiß und kristallin) ergibt erste Hinweise auf die Reinheit des NCAs, außerdem wurde hierfür der Schmelzpunkt bestimmt (Literaturwert:  $96.5 - 97.5^{\circ}\text{C}$ <sup>[25]</sup>). Weitere spektroskopische Untersuchungen wurden nur bei einem Syntheseansatz durchgeführt, da bei diesen Untersuchungen die Reinheit des NCAs nur bedingt festgestellt werden kann. Die Ausbeuten liegen zwischen 73 und 99 %. Es wurde ein Schmelzpunkte von  $94.0^{\circ}\text{C} - 96.5^{\circ}\text{C}$  mittels DSC bzw.  $91^{\circ}\text{C} - 93^{\circ}\text{C}$  mittels Schmelzpunktbestimmungsgerät ermittelt. Das vollständige Schmelzen des NCAs erfolgt jeweils über einen kleinen Temperaturbereich, so dass die Unterschiede in den Schmelzpunkten durch die jeweilige Bestimmungsart zu erklären sind. Die Bestimmung des Schmelzpunktes mittels Schmelzpunktbestimmungsgerät erfolgte bei Einsetzen der Schmelze.

## 6 Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP

Für die Synthese polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere bestehend aus PBLG und einem Vinylpolymer wie z. B. Poly(methylmethacrylat) (PMMA) wird ein difunktioneller Initiator verwendet, der die NCA-Polymerisation zur Peptidherstellung mit einer kontrollierten radikalischen Polymerisationstechnik verknüpfen soll (vgl. Kapitel 4.4). Für diese Kombination ist die ATRP gut geeignet, da sie für viele verschiedene Monomerklassen eingesetzt werden kann und somit eine große Variation der Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere mit unterschiedlichem Polymerknäuel ermöglicht. Zum anderen ist die ATRP im Vergleich zu der NMP und der RAFT-Polymerisation die bisher am besten untersuchte kontrollierte radikalische Polymerisationstechnik.<sup>[24, 26]</sup> Sowohl der Mechanismus als auch die Kinetik der ATRP sind gut untersucht und verstanden. Mittels ATRP können verschiedene Polymerarchitekturen mit unterschiedlichen Monomeren aufgebaut werden.<sup>[26]</sup> Allerdings ist sie ein Multikomponentensystem, so dass für die einzelnen Monomerklassen verschiedene Komponenten und Reaktionsbedingungen gewählt werden werden müssen.<sup>[24, 26, 70]</sup>

Mit einem difunktionellen Initiator wird PBLG als Polypeptid durch die NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA hergestellt, welches in der ATRP als Makroinitiator eingesetzt wird. Aufgrund der besonderen Struktur des Makroinitiators müssen Reaktionsbedingungen und Komponenten für die ATRP für die verschiedenen Monomere ermittelt werden.

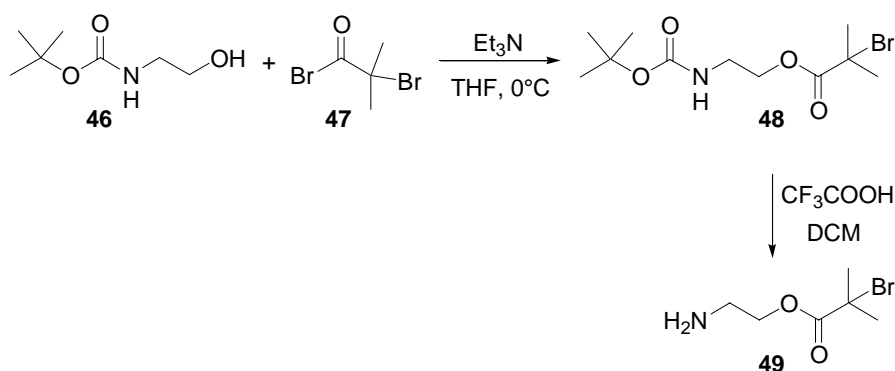
### 6.1 Synthese eines difunktionellen Initiators zur Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP

Für die Kombination dieser beiden Polymerisationstechniken wird ein difunktioneller Initiator benötigt, der zum einen die NCA-Polymerisation und zum anderen die ATRP initiieren kann. Je nach Mechanismus der NCA-Polymerisation wird als erste funktionelle Gruppe eine primäre Amingruppe (amininitiierte NCA-Polymerisation)<sup>[25, 66]</sup> oder ein mit einer Allyloxycarbonyl- (Alloc) Funktionalität geschütztes Amin (Nickel initiierte/katalysierte NCA-Polymerisation)<sup>[62]</sup> verwendet. Für die ATRP wird eine  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe benötigt, da diese sich als Initiator in der ATRP für MMA als Monomer bewährt hat.<sup>[32, 77]</sup> Im

difunktionellen Initiator müssen diese für die Initiierung der jeweiligen Polymerisation benötigten funktionellen Gruppen miteinander verbunden werden. Im Folgenden werden nun die Synthesen der difunktionellen Initiatoren vorgestellt, die je nach verwendetem NCA-Mechanismus unterschieden werden.

### 6.1.1 Kombination der amininitiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP

Für die Kombination der amininitiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP ist zum einen eine primäre Aminogruppe und zum anderen eine  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe notwendig. Für die Verbindung dieser beiden Gruppen in einem difunktionellen Initiator wird BOC-Aminoethanol **46** mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäurebromid **47** zu  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester **48** umgesetzt (Abbildung 6-1). Für die selektive Umsetzung der Alkoholgruppe muss bei dieser Reaktion die Aminogruppe mit einer *t*-Butoxycarbonyl- (BOC) Schutzgruppe versehen sein. Diese BOC-Schutzgruppe wird in einem weiteren Schritt mit Trifluoressigsäure abgespalten, so dass eine primäre Aminogruppe erhalten wird.

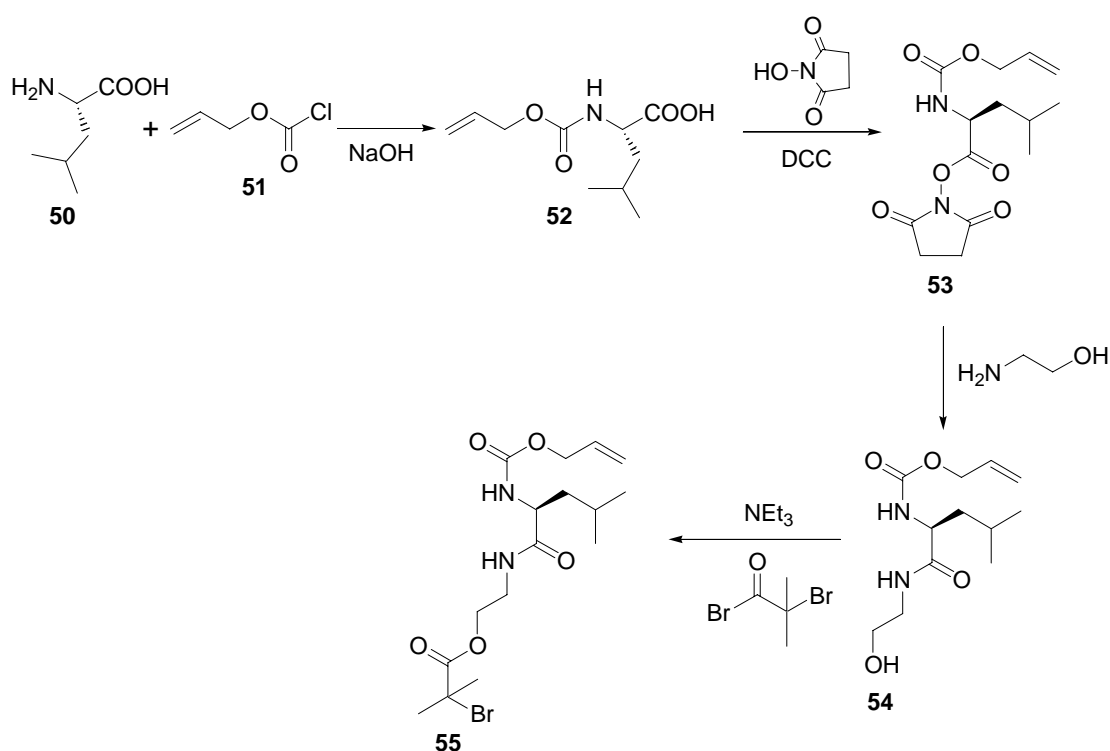


**Abbildung 6-1:** Synthese des difunktionellen Initiators  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-aminoethyl)ester **49** zur Kombination der amininitiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP.



### 6.1.2 Kombination der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation mit der ATRP

Für die Kombination der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation nach DEMING<sup>[62]</sup> mit der ATRP wird wieder eine  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe für die ATRP verwendet. Als initiiierende Gruppe für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation ist ein Amin notwendig, das mit einer  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl (Alloc)-Gruppe versehen ist und anschließend zum initiiierenden Nickel-Komplex umgesetzt wird. Die Synthese des entsprechenden difunktionalen Initiators erfolgt in mehreren Schritten. Zuerst wird in einer zweistufigen Synthese Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimid **53** nach DEMING hergestellt (vgl. Abbildung 6-2).<sup>[10]</sup> Anschließend erfolgt, ebenfalls in zwei Stufen, die Einführung der initiiierenden ATRP-Gruppe und dann die Umsetzung der Alloc-Gruppe zum initiiierenden Nickel-Komplex.



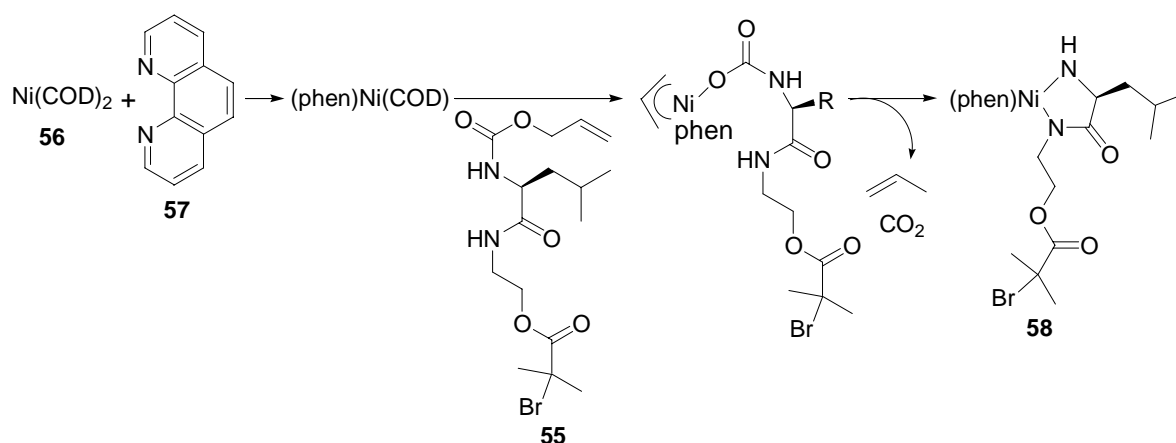
**Abbildung 6-2:** Synthese von  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(Alloc-L-leucin-Aminoethyl)ester **55**.

Durch Umsetzung von L-Leucin **50** mit Allylcarbonylchloroformiat **51** wird Alloc-L-leucin **52** mit einer Ausbeute von 78 % (Literatur 80 %<sup>[10]</sup>) erhalten. In dieser *N*-Acylierungsreaktion findet eine Maskierung der Aminogruppe des L-Leucins **50** durch die Allocgruppe statt, dabei wird als reaktives Acylierungsmittel ein Säurechlorid verwendet. Die bei der Reaktion frei werdende Salzsäure wird durch Natriumhydroxid neutralisiert. Im nächsten Schritt wird die

Carbonsäurefunktionalität des Alloc-L-leucins **52** mit *N*-Hydroxysuccinimid umgesetzt, um diese für eine nukleophile Substitution von Aminen zu aktivieren. Dabei wird Dicyclocarbodiimid (DCC) als aktives Acylierungsmittel für die Umwandlung von Carbonsäuren verwendet. Die Carbonsäure addiert sich an eine C=N-Bindung des Carbodiimids, es entsteht dabei ein O-Acylharnstoff. Die Harnstoffeinheit wird unter Ausbildung der Amidgruppe eliminiert und ist damit die Triebkraft der Reaktion. Der entstehende Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimidester **53** kann mit einer Ausbeute von 86 % isoliert und gereinigt werden (Literatur 90 %<sup>[10]</sup>).

Anschließend erfolgt die Einführung der ATRP-Initiatorgruppe. Es wird zunächst Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimidester **53** mit Aminoethanol umgesetzt. Da die Aminogruppe des Aminoethanols reaktiver als die Alkoholfunktion ist, reagiert ausschließlich diese mit **53**. Unter Abspaltung von *N*-Hydroxysuccinimid entsteht Alloc-L-leucin-aminoethylester **54** mit einer Ausbeute von 80 %. Anschließend wird die Alkoholgruppe mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäurebromid umgesetzt. Für die Acylierung der Alkoholgruppe wird als Base Triethylamin hinzugegeben, um die bei der Reaktion erzeugten Protonen zu neutralisieren.  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(Alloc-L-leucin-(aminoethyl)ester **55** wurde mit einer Ausbeute von 63 % erhalten. Diese Stufe des difunktionellen Initiators ist über einen längeren Zeitraum stabil und nicht luftempfindlich. Die Gesamtausbeute des Reaktionsweges zum  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(Alloc-L-leucin-(aminoethyl)ester **55** beträgt 34 %.

Als letztes erfolgt die Umsetzung der Alloc-Gruppe zum initiiierenden Nickel-Komplex (Abbildung 6-3).<sup>[20]</sup> Hierzu wird **55** mit Nickel-bis(cyclooctadien) (Ni(COD)<sub>2</sub>) **56** und 1, 10-Phenanthrolin **57** (phen) umgesetzt (siehe Abbildung 1-3). Im ersten Schritt wird in situ ein Cyclooctadienligand im Ni(COD)<sub>2</sub> gegen einen Phenanthrolin-Liganden ausgetauscht. Anschließend reagiert dieser Komplex mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(Alloc-L-leucin-(aminoethyl)ester **55**. Zunächst wird die Alloc-CO-Bindung an den Nickel-Komplex addiert und Propen abgespalten, im Anschluss wird die NH-Bindung des Amids an das Nickel addiert und nach Decarboxylierung entsteht ein Amido-Amidat-Komplex **58**.<sup>[20]</sup>



**Abbildung 6-3:** Herstellung des Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **58** nach DEMING.<sup>[20]</sup>

Diese Reaktion ist aufgrund der Nickelverbindungen in der Oxidationsstufe Null stark sauerstoffempfindlich und muss daher unter Inertgasatmosphäre in der Glove-Box und mittels Schlenk-Technik durchgeführt werden. Eine Aufarbeitung und Reinigung des Komplexes **58** ist aus diesen Gründen nur bedingt möglich. Eine Charakterisierung des Komplexes **58** kann aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht mittels  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie erfolgen, sondern ist nur durch Elementaranalyse und IR-Spektroskopie möglich.

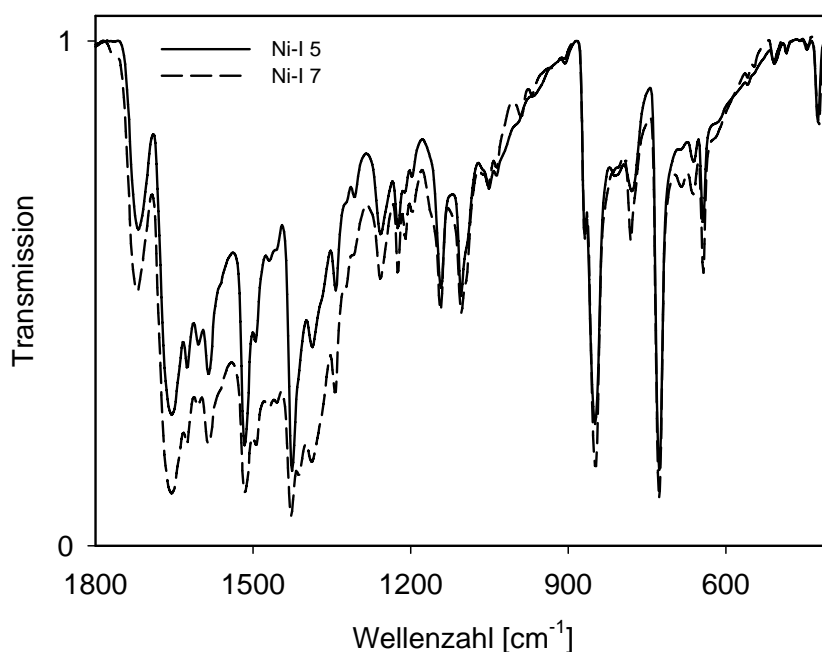
**Tabelle 6-1:** Ausbeute und Ergebnisse der Elementaranalyse des Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **58**.

Nr.	Ausbeute	N [%]	C [%]	H [%]	Br [%]
<i>theor.</i>	-	10.00	51.46	5.22	14.27
Ni-I 1*	45 %	8.75	43.68	3.94	17.16
Ni-I 1a*	33 %	-	-	-	-
Ni-I 2	41 %	8.25	45.73	4.94	14.00
Ni-I 3	13 %	6.93	42.21	3.85	n.b.
Ni-I 4	42 %	9.74	50.03	4.18	12.59
Ni-I 5	49 %	8.64	45.71	3.88	16.89
Ni-I 6	24 %	7.09	39.74	3.92	16.99
Ni-I 7	22 %	8.66	44.12	3.87	16.59
Ni-I 8	25 %	8.03	46.07	3.73	17.21
Ni-I 9	44 %	8.66	46.09	4.04	17.80

\* Ni-I 1 und 1a wurden bereits in der Diplomarbeit hergestellt, für einen Vergleich der Ansätze sind diese ebenfalls angegeben und wurden im Rahmen dieser Arbeit zur Polymerisation eingesetzt.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse (Tabelle 6-1) zeigen, dass Verunreinigungen im Nickel-Amido-Amidat-Komplex **58** vorhanden sind, die die Aktivität des Komplexes als Initiator in der Polymerisation herabsetzen können. Da in allen Ansätzen zu wenig Stickstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff gefunden wurde, muss demnach ein höherer Anteil an Nickel und Sauerstoff in der Probe vorhanden sein als theoretisch berechnet. Für Brom wurde mit zwei Ausnahmen (Ni-I 2 und 4) ebenfalls ein leicht höherer Anteil gefunden als berechnet. Ein Vergleich mit der Literatur, um Rückschlüsse auf Verunreinigungen des Initiators ziehen zu können, ist nicht möglich, da keine Daten zur Elementaranalyse angegeben sind.<sup>[20, 64]</sup> Die Ausbeuten dieser Reaktion liegen zwischen 15 % und 50 %. Die starken Schwankungen der Ausbeuten können nicht mit Veränderungen in der Durchführung erklärt werden. Möglich ist eine Zersetzung des  $\text{Ni(COD)}_2$  trotz Aufbewahrung unter Inertgasatmosphäre oder fehlerhafte Chargen. Die einzelnen Chargen des  $\text{Ni(COD)}_2$  unterscheiden sich farblich sehr stark, was unter Umständen auf eine schwankende Qualität bei der Produktion oder auf lange Lagerzeiten beim Liferanten zurückgeführt werden kann.

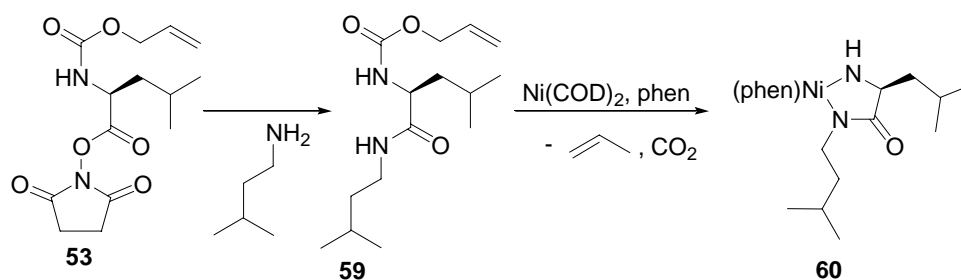
In Abbildung 6-4 sind exemplarisch die IR-Spektren für die Nickel-Amido-Amidat-Komplexe **58** Ni-I 5 und Ni-I 7 dargestellt, die einander entsprechen. Die Banden der Ester- und der Amidgruppen sowie die Banden der NH- und CH-Valenzschwingungen können zugeordnet werden. Ebenso sind Banden für substituierte Aromaten (Phenanthrolin-Ligand) im Finger-Print Bereich vorhanden.



**Abbildung 6-4:** IR-Spektrum des Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **58**.

## 6.2 Synthese eines monofunktionellen Initiators für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation

Für die Herstellung eines nicht funktionalisierten PBLGs wird ein Initiator für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation benötigt, der als funktionelle Gruppe lediglich eine Nickel-Amido-Amidat-Gruppe trägt. Für diesen monofunktionellen Initiator wird im ersten Schritt Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimid **53** mit Isoamylamin umgesetzt (Abbildung 6-5). Unter Abspaltung von *N*-Hydroxysuccinimid entsteht Alloc-L-leucin-isoamylamin **59** mit einer Ausbeute von 78 %. Als Rest wurde Isoamylamin verwendet, da Synthese und Einsatz dieses Initiators bereits beschrieben sind.<sup>[20]</sup> Im zweiten Schritt wird die Alloc-Gruppe von **59** mit Ni(COD)<sub>2</sub> **56** und 1, 10-Phenanthrolin **57** zu dem monofunktionellen Nickel-Amido-Amidat-Komplex **60** analog zur Synthese von **58** mit einer Ausbeute von 11 % überführt.



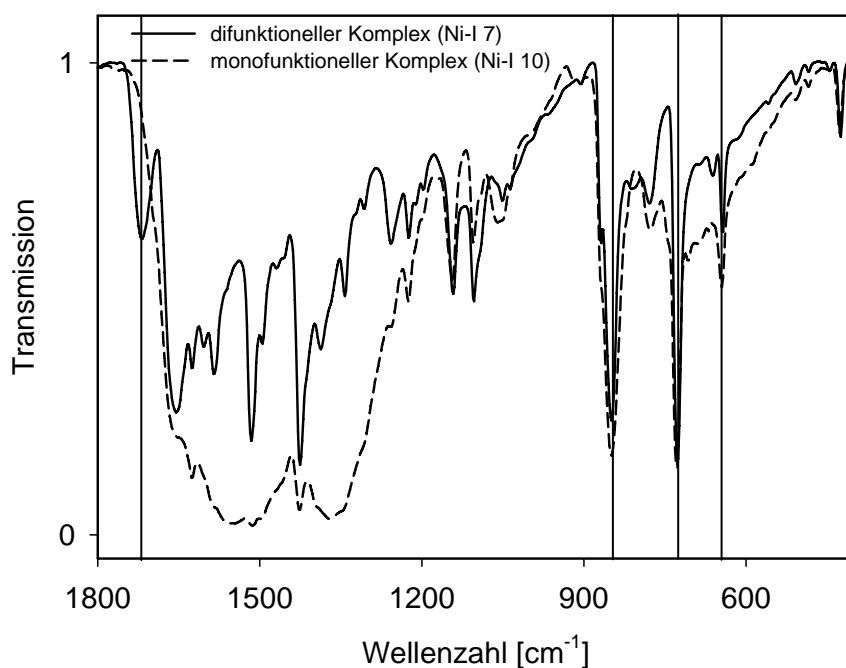
**Abbildung 6-5:** Synthese von Alloc-L-leucin-isoamylamin **59** und des Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **60**.

Die Ergebnisse der Elementaranalyse (Tabelle 6-2) weichen auch bei diesem Nickel-Amido-Amidat-Komplex **60** deutlich von den theoretischen Werten ab. Der prozentuale Anteil von Stickstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff ist zu gering, was auf einen höheren Nickel- und Sauerstoffanteil schließen lässt. Im Vergleich zeigen beide Nickel-Amido-Amidat-Komplexe **58** und **60** (mit und ohne funktionelle ATRP-Gruppe) in der Elementaranalyse den gleichen Trend. Die Abweichungen von den theoretischen Werten können damit nicht in der Einführung der funktionellen ATRP-Gruppe begründet sein. Allerdings ist ein Vergleich mit der Literatur<sup>[20]</sup> nicht möglich, da keine Ergebnisse einer Elementaranalyse vorhanden sind.

**Tabelle 6-2:** Ergebnisse der Elementaranalyse des monofunktionellen Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **60**.

Nr.	Ausbeute	N [%]	C [%]	H [%]	Br [%]
theor.	-	12.81	63.18	6.92	-
Ni-I 10	11 %	8.30	50.85	4.63	-

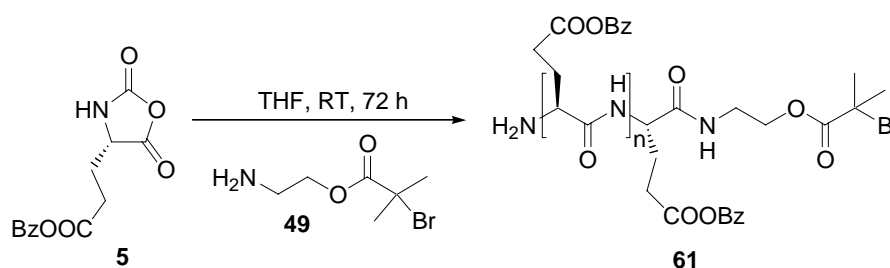
Die Aufnahme von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ist auch bei diesem Komplex **60** (Ni-I 10) aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht möglich. Ein Vergleich der IR-Spektren beider Komplexe **58** und **60** zeigt im Fingerprint-Bereich keine Unterschiede (Abbildung 6-6), die Schwingungen der aromatischen CH-Bindungen sowie die Banden der CO-Bindung der Amidgruppe sind in beiden Spektren zu erkennen. Dagegen ist die Bande der CO-Estergruppe nur im Spektrum des difunktionellen Komplexes **58** vorhanden. Ein Unterschied zwischen den beiden Komplexen **58** und **60** ist somit mit Hilfe der IR-Spektroskopie nachweisbar, wobei ein Vergleich mit der Literatur<sup>[20]</sup> kaum möglich ist, da als Vergleichswert nur die Lage der Amid-Bande im IR-Spektrum angegeben ist.

**Abbildung 6-6:** IR-Spektren der Nickel-Amido-Amidat-Komplexe **58** und **60** mit und ohne funktioneller ATRP-Gruppe.

## 6.3 Ergebnisse und Diskussion der NCA-Polymerisation

### 6.3.1 Amininitiierte NCA-Polymerisation

Bei der amininitiierten NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** wird die primäre Aminogruppe des difunktionellen Initiators  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(aminoethyl)ester **49** zur Initiierung eingesetzt. Die zweite funktionelle Gruppe ( $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe) verbleibt am Ende des Peptids, so dass im Idealfall eine vollständige Endfunktionalisierung des hergestellten PBLGs **61** erreicht wird (Abbildung 6-7). Das PBLG **61** kann anschließend in einer zweiten Polymerisation als Makroinitiator eingesetzt werden.



**Abbildung 6-7:** Amininitiierte NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** mit difunktionellem Initiator **49**.

Die NCA-Polymerisation wurde analog zu vorherigen Arbeiten<sup>[29]</sup> in trockenem THF als Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit einer Polymerisationszeit von 72 Stunden durchgeführt. Allerdings haben mehrere Versuche gezeigt, dass die amininitiierte NCA-Polymerisation unter diesen Bedingungen nicht wie gewünscht verläuft (Tabelle 6-3).

**Tabelle 6-3:** Ergebnisse der amininitiierten NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5**.

Nr.	$M_n$ (theor.) [g/mol]	Bemerkung
Amin-1	18 000	Polymer quillt
Amin-2	30 000	kein Ausfällen möglich
Amin-3	21 000	gelartige Polymerisationslösung, kein Ausfällen möglich
Amin-4	32 000	Polymer löst sich nicht vollständig
Amin-5	20 000	gelartige Polymerisationslösung, kein Ausfällen möglich
Amin-6	15 100	gelartige Polymerisationslösung, kein Ausfällen möglich
Amin-7	20 000	Polymer löst sich nicht vollständig

Bei den durchgeführten amininitiierten NCA-Polymerisationen (Tabelle 6-3) wurde entweder kein Polymer gebildet (Amin-2, 3, 5 und 6) oder das erhaltene Polymer ließ sich anschließend nicht mehr lösen, sondern quoll in den meisten Fällen nur auf (Amin-1, 4 und 7). Das Quellen des Polymers spricht für eine Vernetzung, die durch die Polymerisationsbedingungen begünstigt wurde. Denkbar ist aber auch das Vorliegen von  $\beta$ -Faltblattstrukturen, die das Lösungsverhalten des PBLGs negativ beeinflussen. Diese entstehen vor allem zu Beginn der Polymerisation und können zu einem „physikalischen Tod“ der Ketten führen. Durch die bevorzugte antiparallele Ausrichtung des  $\beta$ -Faltblattes kommt es zu einer Kettenfaltung, so dass das aktive Kettenende in die gebildete Polymermatrix eingeschlossen wird.<sup>[60, 112]</sup> Um Nebenreaktionen wie z.B. einen Mechanismuswechsel zu vermeiden, wurde für weitere Versuche der amininitiierten NCA-Polymerisation zum einen der Ausschluss von Verunreinigungen wie Luft und Feuchtigkeit durch den Einsatz der Hochvakuumtechnik<sup>[66]</sup> gewährleistet. HADJICHRISTIDIS et al. berichteten über eine Reduzierung der Neben- und Abbruchreaktionen bei einem vollständigen Ausschluss von Verunreinigungen.<sup>[66]</sup> Zum anderen wurde abs. DMF als Lösungsmittel verwendet,<sup>[67]</sup> welches auch in der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation eingesetzt wird.<sup>[61]</sup> Durch die Verwendung eines absoluten Lösungsmittels wird der Eintrag von Luft und Feuchtigkeit in die Polymerisationslösung durch das Lösungsmittel vermieden. In Tabelle 6-4 sind die Ergebnisse der amininitiierten NCA-Polymerisation bei Raumtemperatur mit 72 Stunden Polymerisationszeit unter modifizierten Bedingungen zusammengefasst.

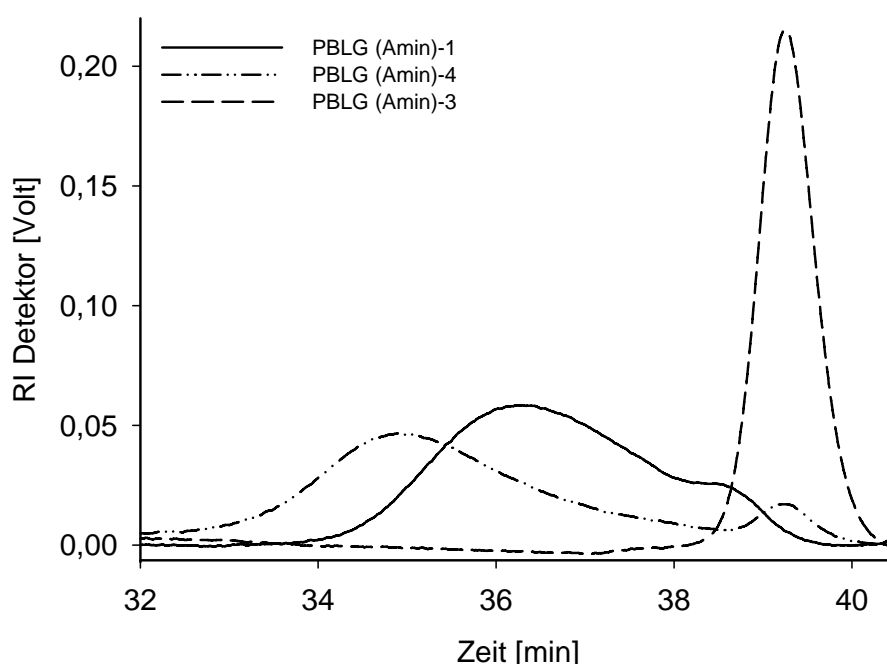
**Tabelle 6-4:** Ergebnisse der amininitiierten NCA-Polymerisation unter modifizierten Bedingungen.

Nr.	$M_n$ (theor.) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * U [g/mol]	$[M]_0$ [mol/L]	$M_n$ (exp.) [g/mol]	PD	Umsatz	Bemerkung*
PBLG (Amin)-1	4 800	3 000	1.0	7 100	1.31	63 %	Schulter
PBLG (Amin)-2	4 200	700	1.5	2 600	1.31	16 %	Schulter
PBLG (Amin)-3	5 100	1 700	1.5	3 200	1.16	34 %	monomodal
PBLG (Amin)-4	31 200	15 000	2.0	15 000	1.60	48 %	bimodal
PBLG (Amin)-5	4 700	2 000	2.0	8 600	-	43 %	bimodal
PBLG (Amin)-6	4 000	1 100	3.0	5 400	1.69	28 %	monomodal
PBLG (Amin)-7	5 800	1 400	2.5	1 800	1.33	24 %	monomodal
PBLG (Amin)-8	7 500	820	2.5	1 700	1.30	11 %	monomodal

\* Bemerkung zum Verlauf der durch MALLS-GPC ermittelten Molekulargewichtsverteilung.



Unter den modifizierten Polymerisationsbedingungen (Inertgasatmosphäre mittels Hochvakuumtechnik, abs. DMF als Lösungsmittel) war es möglich PBLG-Proben herzustellen, die nicht vernetzt sind und sich wieder gut im Lösungsmittel lösen. Es wurden allerdings bei allen Polymerisationen nur geringe Ausbeuten erhalten (11 % bis maximal 60 %) unabhängig von der Größe des Ansatzes und der Konzentration des Monomers in der Polymerisationslösung, die zwischen 1.0 mol/L und 3.0 mol/L eingestellt wurde. Die eingestellten Molekulargewichte von ca. 5 000 g/mol bzw. 31 000 g/mol werden nicht erreicht. Die experimentell ermittelten Molekulargewichte ( $M_{n(\text{exp.})}$ ) liegen mit einer Ausnahme (PBLG (Amin)-4) alle über dem Wert des mit dem Umsatz korrigierten theoretischen Molekulargewichts ( $M_{n(\text{theor.})} \cdot U$ ). Bei drei Polymeren (PBLG (Amin)-1, 5, 6) ist  $M_{n(\text{exp.})}$  auch größer als der reine theoretisch berechnete Wert ( $M_{n(\text{theor.})}$ ). Ein eindeutiger Trend des erreichten Molekulargewichts zum erzielten Umsatz oder zur Monomerkonzentration ist nicht zu erkennen. Einige Polymere zeigen in der Molekulargewichtsverteilung eine Schulter oder eine bimodale Verteilung, die aufgrund von Neben- und Abbruchreaktionen entstanden sein können. Auch die Bildung von  $\beta$ -Faltblattstrukturen und der damit verbundene „physikalischen Tod“ führen zu bimodalen Verteilungen.<sup>[112]</sup> Nur die PBLG-Proben PBLG (Amin)-3 und 6-8 zeigen eine monomodale Verteilung. In Abbildung 6-8 sind GPC-Chromatogramme dreier PBLG-Proben aus der amininitiierten NCA-Polymerisation dargestellt, die eine monomodale (PBLG (Amin)-3) und eine bimodale Verteilung (PBLG (Amin)-4) sowie eine Schulter (PBLG (Amin)-1) aufweisen.



**Abbildung 6-8:** GPC-Chromatogramme von PBLG (Amin)-1 (Schulter), PBLG (Amin)-4 (bimodal) und PBLG (Amin)-3 (monomodal).

Die Ergebnisse zeigen, dass die amininitiierte NCA-Polymerisation für die Herstellung von PBLG nur bedingt geeignet ist. Mit dieser Polymerisationsmethode ist es jedoch möglich, Polymere mit einem geringen Molekulargewicht herzustellen und zudem ist der Initiator leicht zugänglich. Es werden allerdings nur bedingt definierte Polymere mit monomodaler Molekulargewichtsverteilung erhalten und es ist ebenso schwierig, das Molekulargewicht der Polymere einzustellen. Aufgrund der bimodalen Verteilung ist anzunehmen, dass während der Polymerisation Neben- und Abbruchreaktionen ablaufen, die unter anderem durch einen Mechanismuswechsel zustande kommen und zu undefinierten Polymerketten führen.<sup>[59]</sup> Auch ist es möglich, dass die Polymerketten zum Teil keine funktionelle Endgruppe tragen<sup>[67]</sup> und somit für den Einsatz als Makroinitiator nicht geeignet wären. Untersuchungen von GIANI et al. haben gezeigt, dass die Peptidketten auch mit dem Lösungsmittel reagieren und so „tote“ Ketten gebildet werden.<sup>[67]</sup> Bei einer Reduzierung der Polymerisationstemperatur wird durch das Zurückdrängen der Nebenreaktionen der Anteil der „toten“ Polymerketten reduziert. In weiteren Arbeiten des Kooperationspartners\* wurde bei der amininitiierten NCA-Polymerisation in DMF der Einfluss der Temperatur bei 20°C und 0°C untersucht. Hier wurde festgestellt, dass bei einer niedrigeren Polymerisationstemperatur eine monomodale Verteilung erhalten wird und im GPC-Chromatogramm lediglich ein „Tailing“ zu erkennen ist.<sup>[113, 114]</sup> Allerdings wurde bei diesen amininitiierten NCA-Polymerisationen ein anderer Initiator verwendet, so dass ein Einfluss der Initiatorstruktur auf die Polymerisation nicht ausgeschlossen werden kann.

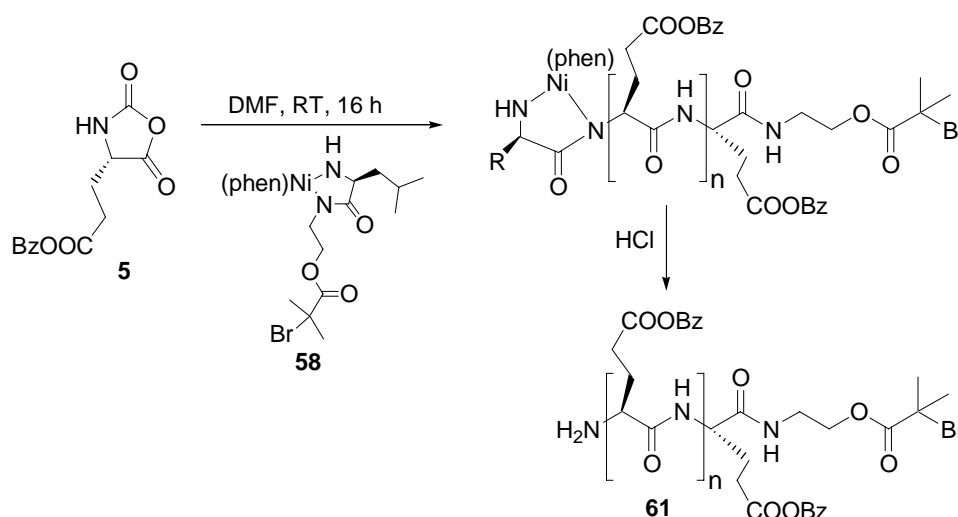
In weiteren Versuchen zur NCA-Polymerisation mit dem difunktionellen Initiator **49** sollte der Einfluss der Temperatur auf die Molekulargewichtsverteilung des erhaltenen Polymers und auf die Polymerisationsgeschwindigkeit untersucht werden. Auch eine Endgruppenanalyse der Polymere sollte erfolgen, um den Anteil der nicht funktionalisierten Ketten zu bestimmen.

---

\* Die Arbeiten wurden von G. J. M. Habraken im Rahmen seiner Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Dr. Andreas Heise an der TU Eindhoven/NL durchgeführt.

### 6.3.2 Nickel katalysierte NCA-Polymerisation

Die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation stellt eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Polypeptiden dar. Neben- und Abbruchreaktionen wie sie bei der amininitiierten NCA-Polymerisation auftreten, finden hier aufgrund eines anderen Polymerisationsmechanismus nicht statt (vgl. Kapitel 4.3), daher werden wohldefinierte Polypeptide mit einer engen Molekulargewichtsverteilung erhalten.<sup>[21]</sup> Als Initiator wird bei dieser Polymerisationsmethode ein Nickel-Amido-Amidat-Komplex **58** eingesetzt.<sup>[62]</sup> Durch den kontrollierten Charakter der Polymerisation erhält man zudem eine vollständige Endgruppenfunktionalisierung des Polymers durch Verbleib des Initiators am Ende des wachsenden Polymers.<sup>[64]</sup> Für Herstellung der Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere wird eine  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-ethylestergruppe in den initiiierenden Komplex eingeführt, die nach der Polymerisation am Ende des Polypeptids verbleibt und anschließend für die Initiierung der ATRP zur Herstellung der Blockcopolymere eingesetzt werden kann. Die Polymerisation wird unter Intergasbedingungen und mit abs. DMF als Lösungsmittel mit einer Monomerkonzentration zwischen 0.5 und 1.5 mol/L durchgeführt, da der initiiierende Nickel-Komplex sowie das NCA-Monomer luft- und feuchtigkeitsempfindlich sind. Die Polymerisation findet bei Raumtemperatur mit einer Polymerisationszeit von 16 Stunden statt, das Polymer wird anschließend in eisgekühltem Methanol ausgefällt und der Nickel-Komplex am Ende der Polymerkette mit zugesetzter Salzsäure zerstört (Abbildung 6-9). Die eingestellten ( $M_{n(\text{theor.})}$ ) und erreichten Molekulargewichte ( $M_{n(\text{exp.})}$ ) sowie die Polydispersitäten PD und Ausbeuten der erhaltenen PBLG-Proben sind in Tabelle 6-5 zusammengefasst.



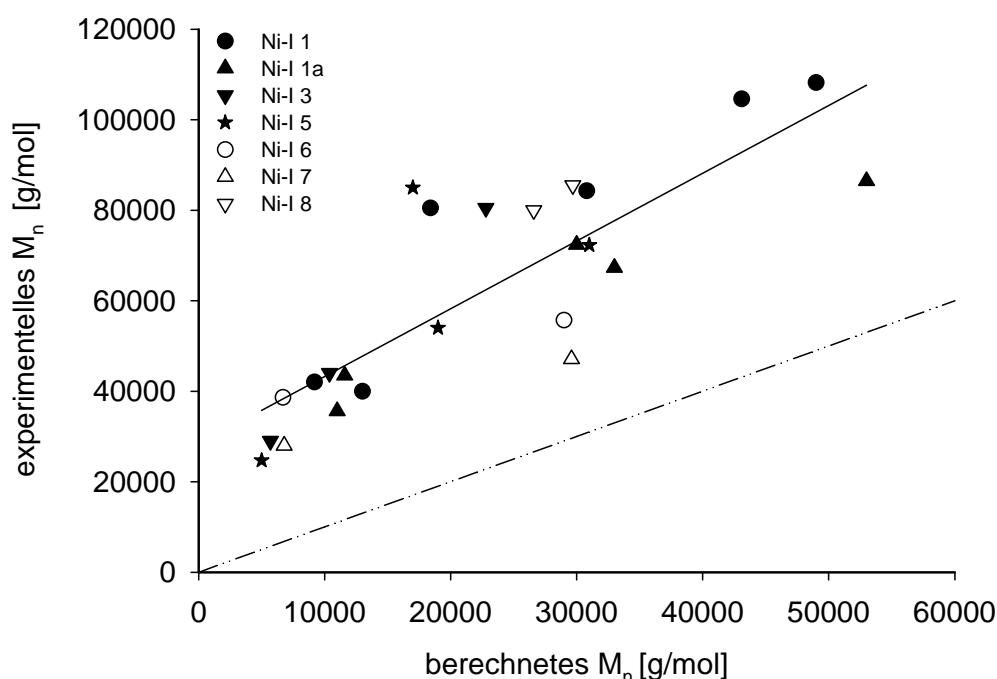
**Abbildung 6-9:** Nickel katalysierte NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** nach DEMING.<sup>[21]</sup>

**Tabelle 6-5:** Ergebnisse der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA 5.

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	<i>NCA</i>	$M_n$ (theor.) [g/mol]	$M_n$ (exp.) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>
PBLG (Ni)-1	Ni-I 1	-	18 400	80 500	1.32	72 %
PBLG (Ni)-2	Ni-I 1	-	30 800	84 300	1.25	61 %
PBLG (Ni)-3	Ni-I 1	-	43 100	104 600	1.22	65 %
PBLG (Ni)-4	Ni-I 1	-	49 000	108 200	1.21	51 %
PBLG (Ni)-5*	Ni-I 1a	NCA-4	11 000	35 600	1.40	70 %
PBLG (Ni)-6*	Ni-I 1a	NCA-4	11 600	43 500	1.40	69 %
PBLG (Ni)-7	Ni-I 1a	-	30 000	72 400	1.45	60 %
PBLG (Ni)-8	Ni-I 1a	NCA-8	33 000	67 300	1.38	70 %
PBLG (Ni)-9	Ni-I 1a	NCA-6	41 000	65 500	1.35	41 %
PBLG (Ni)-10	Ni-I 1a	NCA-8	53 000	86 500	1.33	65 %
PBLG (Ni)-11	Ni-I 1a	NCA-6	80 000	66 300	1.41	26 %
PBLG (Ni)-12	Ni-I 3	NCA-9	5 700	29 000	1.40	72 %
PBLG (Ni)-13	Ni-I 3	NCA-7	10 400	44 000	1.73	60 %
PBLG (Ni)-14	Ni-I 3	NCA-7	22 800	80 500	1.44	56 %
PBLG (Ni)-15	Ni-I 3	NCA-6	33 000	42 200	1.34	45 %
PBLG (Ni)-16	Ni-I 3	NCA-8	42 000	49 000	1.40	50 %
PBLG (Ni)-17	Ni-I 3	NCA-6	46 000	32 200	1.24	37 %
PBLG (Ni)-18	Ni-I 3	NCA-6	49 000	31 200	1.19	36 %
PBLG (Ni)-19	Ni-I 3	NCA-8	60 000	55 300	1.38	n.b.
PBLG (Ni)-20	Ni-I 5	NCA-11	5 000	24 700	1.60	75 %
PBLG (Ni)-21*	Ni-I 5	NCA-16	17 000	85 000	1.39	66 %
PBLG (Ni)-22	Ni-I 5	NCA-12	19 000	50 000	1.30	65 %
PBLG (Ni)-23	Ni-I 5	NCA-11	31 000	72 300	1.50	61 %
PBLG (Ni)-24	Ni-I 5	NCA-12	42 000	62 700	1.37	46 %
PBLG (Ni)-25*	Ni-I 5	NCA-12	63 000	69 600	1.36	41 %
PBLG (Ni)-26*	Ni-I 6	NCA-11	6 700	38 620	1.60	77 %
PBLG (Ni)-27	Ni-I 6	NCA-11	29 000	55 700	1.30	47 %
PBLG (Ni)-28	Ni-I 7	NCA-12	6 800	28 000	1.39	75 %
PBLG (Ni)-29	Ni-I 7	NCA-12	29 600	47 100	1.17	50 %
PBLG (Ni)-30*	Ni-I 8	NCA-15	26 600	80 000	1.18	73 %
PBLG (Ni)-31*	Ni-I 8	NCA-13	29 700	85 500	1.26	53 %
PBLG (Ni)-32*	Ni-I 9	NCA-12	10 000	25 000	1.60	76 %
PBLG (Ni)-33	-	NCA-21	11 000	42 600	1.49	n.b.

\* PBLG-Probe wurde als Makroinitiator verwendet (vgl. Kapitel 6.4).

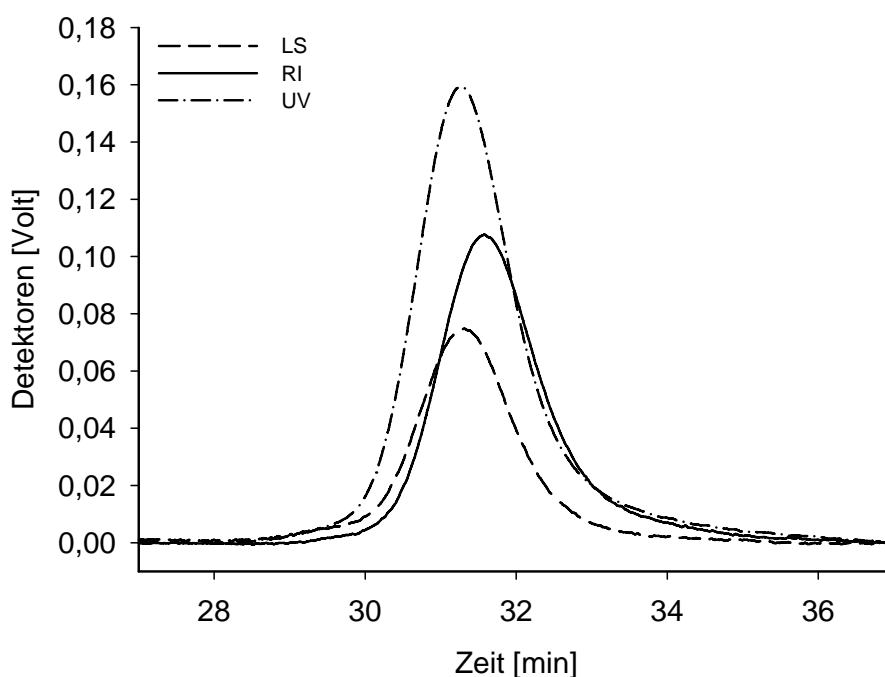
Die NCA-Polymerisation wurde mit **58** als difunktionellen Initiator durchgeführt. Dieser Initiator **58** wurde in mehreren Synthesansätzen hergestellt (vgl. Tabelle 6-1), so dass die hergestellten Polymere aus der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation nach eingesetztem Initiatoransatz unterschieden werden. In Abbildung 6-10 sind die berechneten Molekulargewichte  $M_{n(\text{theor.})}$  der einzelnen NCA-Polymerisationen gegen die experimentell ermittelten Molekulargewichte  $M_{n(\text{exp})}$  aufgetragen. Die Polymerisationen sind je nach verwendetem Initiatoransatz (Ni-I 1 bis 8) gekennzeichnet. Die gestrichelte Linie zeigt das erwartete Molekulargewicht bei 100% Initiatoraktivität an.



**Abbildung 6-10:** Auftragung der berechneten gegen die erhaltenen Molekulargewichte der NCA-Polymerisation. Die gestrichelte Linie zeigt das erwartete Molekulargewicht bei 100 % Initiatoraktivität.

Die experimentell ermittelten Molekulargewichte der hergestellten Polypeptide liegen über den berechneten Molekulargewichten (vgl. Tabelle 6-5/Abbildung 6-10). Der Berechnung des theoretischen Molekulargewichtes liegt ein Umsatz von 100% zugrunde, da auch eine Einbeziehung des jeweiligen Umsatzes in die Berechnung kein einheitlicheres Bild ergibt. Die Molekulargewichte der PBLGs liegen ca. um das Dreifache höher als berechnet (Monomer-Initiator-Verhältnis). Unter Einbeziehung des Umsatzes der Polymerisation zur Molekulargewichtsberechnung liegt das experimentelle Molekulargewicht ca. um das Viereinhalbfache höher. Zur Veranschaulichung wurde in den Graphen eine Gerade unter Berücksichtigung

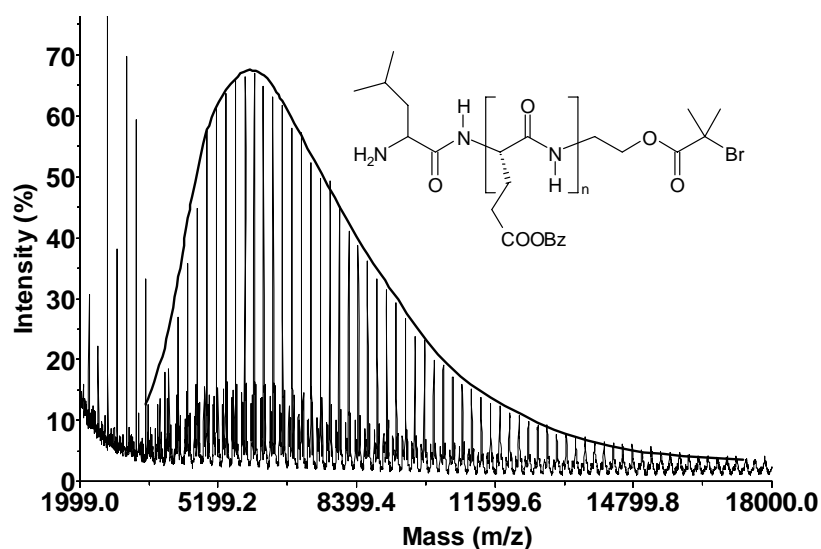
aller Polymerisationen gelegt (Abbildung 6-10, durchgezogene Linie). Unter Berücksichtigung der Abweichung kann der Bereich des gewünschten Molekulargewichtes eingestellt werden. Die Abweichungen des experimentellen Molekulargewichtes können auf Verunreinigungen im Katalysator beruhen, die die Aktivität des Katalysators reduzieren und somit zu Polymeren mit höherem Molekulargewicht führen. Die Elementaranalysen der hergestellten Nickel-Amido-Amidat-Komplexe lassen Verunreinigungen im initiiierenden Komplex vermuten (vgl. Kapitel 6.1.2), die für eine geringere Aktivität des Initiators verantwortlich sind. DEMING et al. berichten ebenfalls über dieses Problem und haben festgestellt, dass eine Kombination aus einer Komplexierung des Metall(0)-Komplexes mit CO und eine ineffiziente Ringkontraktion der Amido-Alkyl-Zwischenstufe (vgl. Kapitel 4.3.2.3) während der NCA-Polymerisation zu höheren Molekulargewichten führt.<sup>[64]</sup> Daneben kann dieser Effekt aber auch mit der Reinheit des NCAs zusammenhängen. Saure Verunreinigungen, die nach der Synthese im NCA verblieben sind, können den Katalysator bereits vor der Polymerisation zerstören, so dass auch aus diesem Grund eine geringere Initiatorkonzentration zur Verfügung steht. Durch Umkristallisieren des NCAs oder durch die Verwendung von  $\alpha$ -Pinen während der NCA-Synthese können diese sauren Verunreinigungen eliminiert werden.<sup>[115]</sup> Je nach Auswirkung auf das erreichte Molekulargewicht kann der Einfluss der Verunreinigungen abgeschätzt werden. Verunreinigungen im NCA können nur schwer nachgewiesen werden, da diese im  $^1\text{H}$ -NMR nicht sichtbar sind. Eine optische Prüfung des frisch hergestellten NCAs ist als Hinweis auf die Reinheit allerdings nicht ausreichend. Eine starke Verunreinigung und auch zu lang gelagertes NCA wirken sich auch direkt auf den Polymerisationsumsatz aus (vgl. Tabelle 6-5 / PBLG (Ni)-9, 11, 15-19). Bei diesen Polymerisationen wurde das Monomer  $\gamma$ -BLG-NCA aus einem Syntheseansatz verwendet und bei allen Polymerisationen nur ein Umsatz unter 45 % erreicht. Auch die Molekulargewichte weichen vom Trend ab. Trotz der reduzierten Initiatoreffizienz liegen die Polydispersitäten bei allen Polymerisationen zwischen 1.1 und 1.5 und sind damit im erwarteten Bereich für eine kontrollierte Polymerisation. Die Molekulargewichtsverteilungen sind im Gegensatz zu denen aus der amininitiierten NCA-Polymerisation monomodal. Bimodale Verteilungen aufgrund von Nebenreaktionen treten bei dieser Polymerisationsmethode nicht auf. In Abbildung 6-11 ist exemplarisch ein GPC-Chromatogramm einer PBLG-Probe aus der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation dargestellt. Bei allen drei Detektoren (RI-, UV- und Lichtstreu (LS)-Detektor) ist die monomodale Verteilung des Molekulargewichtes zu sehen.



**Abbildung 6-11:** GPC-Chromatogramm einer PBLG-Probe (hergestellt durch die Nickel katalysierter NCA-Polymerisation) mit monomodaler Molekulargewichtsverteilung.

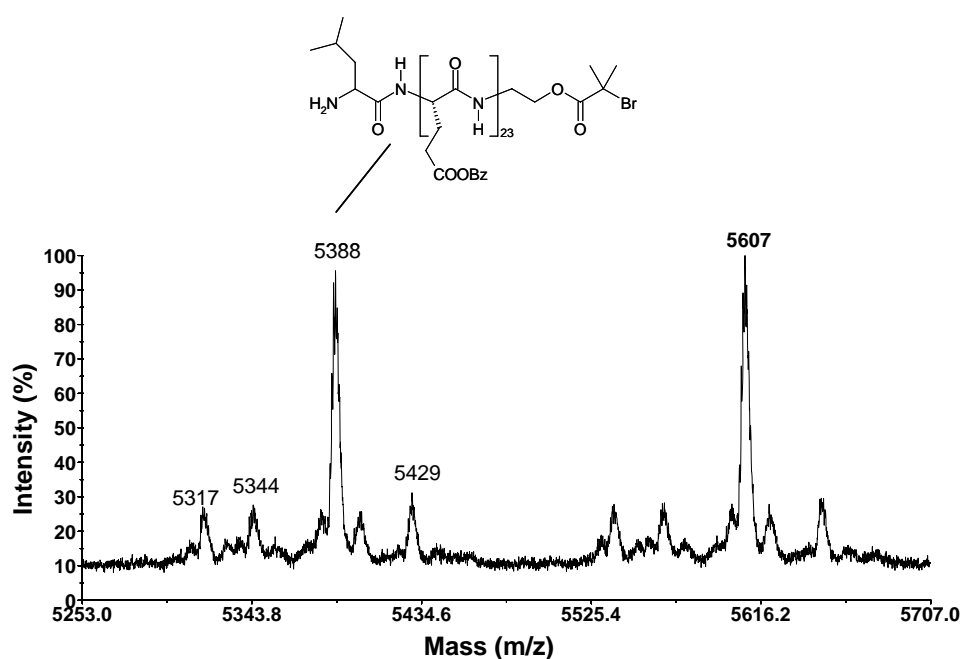
Im IR-Spektrum sind die typischen Banden für PBLG in Form der  $\alpha$ -Helix zu finden ( $1652\text{ cm}^{-1}$  für die Amid I und  $1548\text{ cm}^{-1}$  für die Amid II Bande,<sup>[25]</sup> Spektrum nicht abgebildet). Bei Verwendung eines helix-brechenenden Lösungsmittels wie z. B. Trifluoressigsäure treten alle charakteristischen Peaks im  $^1\text{H}$ -NMR auf. Die funktionelle Endgruppe wird allerdings aufgrund des hohen Molekulargewichtes des PBLGs nicht detektiert, so dass eine Berechnung des Molekulargewichtes über das  $^1\text{H}$ -NMR nicht möglich ist. Die Anwesenheit der funktionellen Endgruppe am PBLG und die Monomereinheit des PBLGs konnte in MALDI-ToF Messungen<sup>†</sup> bestätigt werden. Das Molekulargewicht kann allerdings nicht aus diesen Messungen bestimmt werden, da die Polypeptide aufgrund des hohen Molekulargewichts und aufgrund der steifen Stäbchenform der Moleküle „schlecht fliegen“ und damit im Molekulargewicht stark unterschätzt werden. Exemplarisch ist in Abbildung 6-12 ein MALDI-ToF Spektrum eines PBLGs abgebildet. Die monomodale Molekulargewichtsverteilung ist auch hier zu erkennen.

<sup>†</sup> Die MALDI-ToF Messungen wurden an der TU Eindhoven/NL durchgeführt.



**Abbildung 6-12:** MALDI-ToF Spektrum einer PBLG-Probe (aus Nickel katalysierter NCA-Polymerisation).

In Abbildung 6-13 ist eine Vergrößerung des Spektrums im Bereich von 5 200 bis 5 700 g/mol dargestellt. Eine Masse von 5 388 g/mol entspricht einem PBLG mit funktio-  
 oneller Endgruppe mit einer Wiederholungseinheit von  $n = 23$  ( $+Na^+$ ). Das Molekulargewicht  
 einer Wiederholungseinheit des PBLGs beträgt 219 g/mol, so dass ein Molekulargewicht von  
 5 607 g/mol einem PBLG mit  $n = 24$  ( $+Na^+$ ) zugeordnet werden kann. Die kleineren Peaks  
 können weder reinem PBLG ohne Endgruppe noch PBLG mit nur einer Endgruppe  
 zugeordnet werden. Sie resultieren vermutlich aus einer Adduktbildung mit anderen Ionen als  
 der des zugesetzten Salzes (Natriumtrifluoracetat).



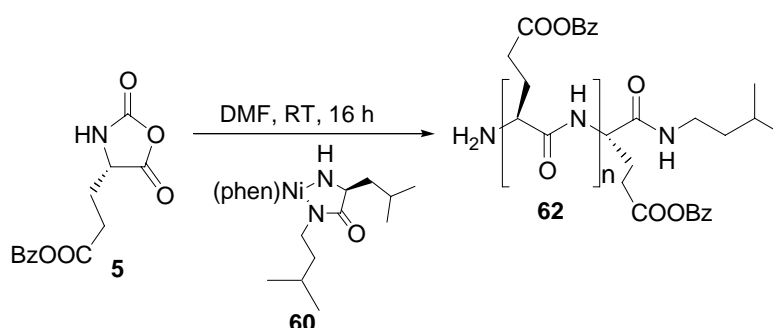
**Abbildung 6-13:** Ausschnitt aus dem MALDI-ToF Spektrum einer PBLG-Probe.



Durch die MALDI-ToF-Messungen konnte die funktionelle Brom-Endgruppe am PBLG nachgewiesen werden. Da auch in der ATRP Nickelverbindungen als Übergangsmetallkomplexe eingesetzt werden, konnte im Vorfeld eine Interaktion zwischen der ATRP-Gruppe und dem Nickel-Amido-Amidat-Komplex am Initiator nicht ausgeschlossen werden. Die Untersuchungen der PBLG-Proben mit MALDI-ToF zeigen die vollständige Existenz der ATRP-Endgruppe am Polypeptid. Die ATRP-Gruppe bleibt demnach während der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation erhalten und wirkt sich nicht nachteilig auf die Polymerisation aus.

### 6.3.3 Nickel katalysierte NCA-Polymerisation mit monofunktionellem Initiator

Für systematische Untersuchungen zum Einfluss des PBLGs auf die ATRP muss dieses ohne eine weitere funktionelle Endgruppe in der Polymerisation eingesetzt werden. Der hierfür hergestellte Nickel-Amido-Amidat-Komplex **60** (vgl. Kapitel 6.2) trägt statt der ATRP- eine Isoamylamid-Gruppe. Die NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** (Abbildung 6-14) mit monofunktionellen Initiator **60** wird ebenfalls in abs. DMF bei Raumtemperatur durchgeführt.



**Abbildung 6-14:** Nickel katalysierte NCA-Polymerisation mit monofunktionellem Initiator **60**.

Die theoretischen und experimentell ermittelten Molekulargewichte, die Polydispersitäten sowie die Umsätze sind in Tabelle 6-6 zusammengefasst. Es wurden Umsätze von 56 % und 74 % erreicht und die Polydispersitäten liegen bei 1.4.  $M_{n(\text{exp})}$  ist bei Probe PBLG (Ni) 34 kleiner als eingestellt, bei PBLG (Ni) 35 dagegen größer. Allerdings kann eine Aussage über die Aktivität des Initiators nicht getroffen werden. Hierfür und für einen Vergleich mit der NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator **58** müssen weitere Polymerisationen durchgeführt werden. Unterschiede des unfunktionalisierten zum endfunktionalisierten PBLG

im  $^1\text{H}$ -NMR oder im IR-Spektrum können nicht festgestellt werden, da die Endgruppen aufgrund der Größe des PBLGs nicht detektiert werden können.

**Tabelle 6-6:** Ergebnisse der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation mit **60** zur Herstellung von nicht funktionalisiertem PBLG **62**.

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>
PBLG (Ni)-34	Ni-I 10	29 000	26 600	1.38	56 %
PBLG (Ni)-35	Ni-I 10	51 000	75 000	1.40	74 %

## 6.4 Ergebnisse und Diskussion der ATRP mit PBLG-Makroinitiator

Die ATRP ist mit vielen Vinylmonomeren möglich.<sup>[24, 26, 70]</sup> Für die ATRP mit PBLG als Makroinitiator zur Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren sollte ein Monomer verwendet werden, das bereits gut untersucht ist und für das geeignete Katalysator/Liganden Kombinationen bekannt sind. MMA ist als Monomer für die kontrollierte radikalische Polymerisation in der Literatur bereits zahlreich beschrieben worden<sup>[26, 31, 32]</sup> und besitzt zudem strukturell andere funktionelle Gruppen als das Polypeptid, so dass die beiden Blöcke in der Spektroskopie gut voneinander unterschieden werden können. Außerdem findet bei der ATRP von MMA keine Autopolymerisation statt, wie sie für Styrol bekannt ist.

### 6.4.1 ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator

Als Katalysatorsystem hat sich Kupfer(I)<sup>[26]</sup> mit stickstoffhaltigen Liganden<sup>[75, 76]</sup> wie z. B. Bipyridin, HMTETA oder PMDETA bewährt. Da sich der PBLG-Makroinitiator nicht im Monomer löst, kann die ATRP nicht als Substanz- sondern muss als Lösungspolymerisation durchgeführt werden. Gängige ATRP-Lösungsmittel wie z. B. Diphenylether<sup>[26]</sup> können nicht verwendet werden, da sich das PBLG in diesen ebenfalls nicht löst. Anisol hat sich nur als bedingt geeignetes Lösungsmittel herausgestellt, da sich PBLG in diesem nicht vollständig löst.<sup>[29]</sup> HEST et al. führten die ATRP von L-Glutaminsäure basierten Monomeren in DMSO als Lösungsmittel durch.<sup>[116]</sup> Als Initiator wurde sowohl  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester als auch endfunktionalisiertes PEG als Makroinitiator bei einer Polymerisationstemperatur von 40°C, 50°C und 60°C verwendet. Kinetikmessungen zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen  $\ln([M]_0/[M]_t)$  und der Zeit, was ein Hinweis auf eine kontrolliert ablaufende Polymerisation ist. Da auch PBLG ebenfalls gut in DMSO löslich ist, sollte DMSO als Lösungsmittel für die ATRP von MMA mit PBLG als Makroinitiator geeignet sein.

Als Katalysatorsystem für die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator wurde Cu(I)Br mit HMTETA bzw. Bipyridin als Ligand ausgewählt.<sup>[31]</sup> Die Polymerisation wurde in DMSO bei 60°C Polymerisationstemperatur durchgeführt. In Tabelle 6-7 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 6-7:** ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br/HMTETA in DMSO bei 60°C.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) (PMMA) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PMMA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>
ATRP-1	35 600	50 000	9 900	1.40	n. b.	10 h
ATRP-2	35 600	50 000	23 000	1.34	n. b.	20 h
ATRP-3	43 500	50 000	11 300	1.36	n. b.	30 h

Die Polymerisationen ATRP-1 und ATRP-2 wurden durch denselben PBLG-Makroinitiator ( $M_n = 35\,600$  g/mol) initiiert und unterscheiden sich lediglich in der Polymerisationsdauer von 10 Stunden bei ATRP-1 und 20 Stunden bei ATRP-2. Als Molekulargewichte für den PMMA-Block wurden jeweils 50 000 g/mol bei 100 % Umsatz über das Monomer-Initiator-Verhältnis eingestellt, wobei für ATRP-1  $M_{n(\text{exp})} = 9\,900$  g/mol und für ATRP-2  $M_{n(\text{exp})} = 23\,000$  g/mol erreicht wurden. Die Verdopplung der Reaktionszeit bei ATRP-2 führte zu einem PMMA-Block mit einem ca. doppelt so hohem Molekulargewicht. Für ATRP-1 entspricht das einem Monomerumsatz von 20 % und für ATRP-2 von 46 %, allerdings konnte der Umsatz aufgrund von hohen Verlusten des Polymers bei der Aufarbeitung nicht über die Ausbeute gravimetrisch bestimmt werden. Die Polydispersitäten sind mit 1.40 und 1.34 im erwarteten Bereich einer kontrollierten Polymerisation. In einer weiteren ATRP (ATRP-3) mit einem größeren Makroinitiator ( $M_n = 43\,500$  g/mol) wurde ebenfalls ein theoretisches Molekulargewicht von  $M_{n(\text{theor.})} = 50\,000$  g/mol eingestellt. Nach einer Polymerisationszeit von 30 Stunden unter denselben Polymerisationsbedingungen, wurde ein Blockcopolymer mit einem Molekulargewicht für den PMMA-Block von  $M_{n(\text{exp.})} = 11\,300$  g/mol erhalten, was einem Monomerumsatz von nur 22 % entspricht. Der PMMA-Block ist bei dieser Polymerisation erheblich kleiner ausgefallen als bei den vorherigen trotz längerer Polymerisationszeit. Bei sonst identischen Bedingungen muss der Unterschied auf die Größe des PBLG-Makroinitiators zurückgeführt werden.

Durch die Wahl des Liganden lassen sich die Eigenschaften des Komplexes steuern, der einen Einfluss auf das Gleichgewicht in der ATRP hat und dieses beeinflusst. Deshalb wurde in einer weiteren Polymerisation unter denselben Bedingungen als alternativer Ligand Bipyridin (bpy) anstelle von HMTETA verwendet (Tabelle 6-8).

**Tabelle 6-8:** ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br/bpy in DMSO bei 60°C.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) (PMMA) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PMMA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>
ATRP-4	43 500	50 000	23 900	1.33	n. b.	23 h

Bei ATRP-4 wurde nach 23 Stunden Polymerisationszeit ein PMMA-Block mit  $M_n = 23\,900$  g/mol und einer Polydispersität von 1.33 erhalten. Der erhaltene PMMA-Block ist bei einem Monomerumsatz von 48 % knapp halb so groß wie eingestellt. Die Polymerisationszeit der ATRP-4 und der ATRP-2 liegen in der gleichen Größenordnung und es wurden ähnliche Molekulargewichte für den PMMA-Block und Monomerumsätzen erhalten. Der Austausch der Liganden von HMTETA zu bpy hat also keinen Einfluss auf den Monomerumsatz in einer bestimmten Zeit und damit auf die Größe des PMMA-Blocks. Da hier allerdings der gleiche Makroinitiator verwendet wurde wie in der ATRP-3, kann der Unterschied im Monomerumsatz der ATRP-3 nicht allein auf die Größe des Makroinitiators zurückgeführt werden. Für weitere Untersuchungen ist es notwendig, den Monomerumsatz der Polymerisation direkt zu ermitteln und nicht nur indirekt aus den erhaltenen Blocklängen abzuschätzen.

#### 6.4.1.1 ATRP von MMA mit Umsatzbestimmung

Um die Einflüsse der einzelnen Komponenten, die in der ATRP verwendet werden, genauer untersuchen zu können, muss eine direkte Bestimmung des Monomerumsatzes als Funktion der Zeit durchgeführt werden. Dies kann z. B. gravimetrisch vorgenommen werden. Dies würde allerdings einen großen experimentellen Aufwand und den Einsatz einer großen Menge an PBLG-Makroinitiator erfordern. Da sich bei den durchgeführten ATRPs bereits gezeigt hat, dass die gravimetrische Umsatzbestimmung am Ende der Polymerisation nicht erfolgen konnte, ist eine Bestimmung des Monomerverbrauchs über den Restmonomergehalt in der Polymerisationslösung mittels Gaschromatographie besser geeignet. Für diese Methode ist es nötig, die Polymerisationslösung mit einem internen Standard zu versehen, um den Monomerverbrauch über das Verhältnis des internen Standards zum Monomer bestimmen zu können. Der interne Standard darf jedoch nicht an der Polymerisation teilnehmen oder einen Einfluss auf diese ausüben, sondern sollte inert sein. Hierfür sind Lösungsmittel einsetzbar, die in geringen Mengen der Polymerisation zugesetzt werden. Anisol ist gut geeignet, da es auch als

Lösungsmittel in der ATRP verwendet wird<sup>[26]</sup> und daher keinen signifikanten Einfluss auf die Polymerisation haben sollte. Es werden ca. 20 vol% interner Standard hinzugegeben. Für die Umsatzbestimmung werden der Polymerisationslösung in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen, die anschließend aufgearbeitet und im Gaschromatographen vermessen werden. Anschließend erfolgt eine Auftragung des  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit und der Kurvenverlauf gibt Hinweise auf die Kontrolle der Polymerisation (vgl. Kapitel 4.4.1.2).

Es wurden zwei Polymerisationen mit PBLG-Makroinitiator in DMSO bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt, deren Kinetik anhand des Monomerverbrauchs mittels Gaschromatographie untersucht wurde.<sup>‡</sup> Die Ergebnisse der Polymerisationen sind in Tabelle 6-9 angegeben.

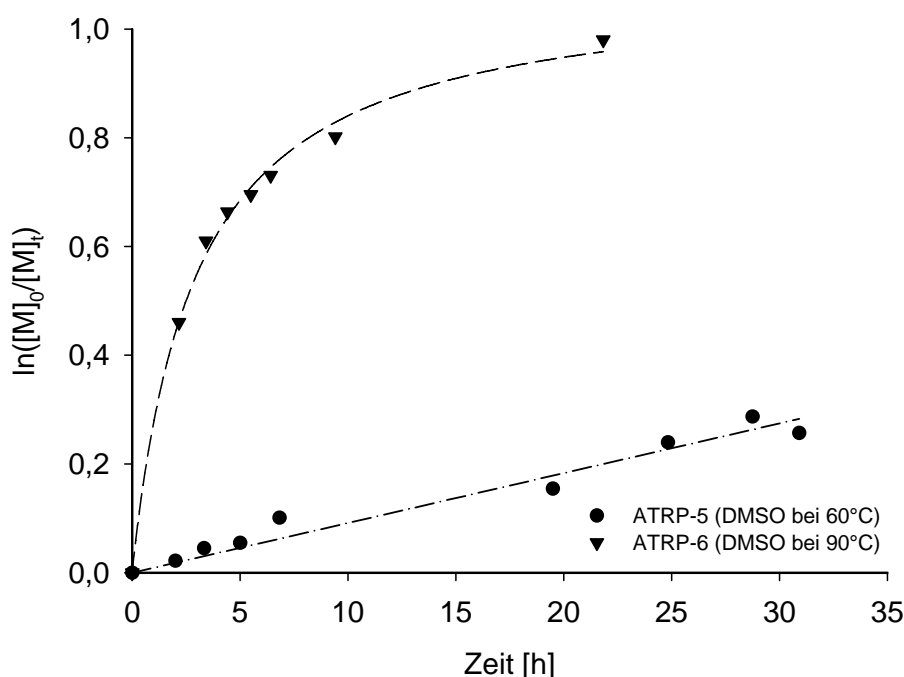
**Tabelle 6-9:** ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator mit Cu(I)Br/HMTETA in DMSO – Umsatzbestimmung per GC.

Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) *U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	T
ATRP-5	38 600	17 500	14 400	1.50	24 %	30 h	60°C
ATRP-6	38 600	49 900	44 600	1.87	62 %	22 h	90°C

Die Herstellung des Blockcopolymers mittels ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator wurde bei 60°C durchgeführt, diese Temperatur wurde ebenfalls für die Polymerisation mit Monomerumsatzbestimmung gewählt. Für die ATRP-5 wurde nach 30 Stunden Polymerisationszeit ein Umsatz von nur 24 % erreicht. Der kinetische Verlauf der Reaktion ist in Abbildung 6-15 dargestellt. Die Polymerisation zeigt einen linearen Verlauf, der Umsatz ist selbst nach 30 Stunden mit 24 % nur gering. Der erhaltene PMMA-Block hat ein Molekulargewicht von  $M_n(\text{exp.}) = 14\,400$  g/mol, dies entspricht unter Berücksichtigung des Umsatzes in etwa der theoretisch eingestellten Blocklänge (Tabelle 6-9). Die Polydispersität des Blockcopolymers beträgt 1.5 und liegt damit an der Grenze des Bereichs einer kontrollierten Polymerisation.

<sup>‡</sup> Diese Polymerisationen wurden an der TU Eindhoven/Niederlande in Zusammenarbeit mit Dr. N. Gogibus (TU/e) und Dipl.-Chem. F. Cornelius (TU BS) durchgeführt.

Zur Umsatzsteigerung wurde die Polymerisationstemperatur von 60°C auf 90°C erhöht (ATRP-6), da mit erhöhter Temperatur eine Beschleunigung der Reaktion zu erwarten ist. Bei dieser Temperatur wird schon nach 22 Stunden Polymerisationszeit ein Umsatz von 62 % erreicht. In Abbildung 6-15 ist zu erkennen, dass die Polymerisation zwar schneller als die ATRP-5 verläuft, allerdings keinen linearen Verlauf zeigt und wahrscheinlich Abbruch- und Nebenreaktionen ablaufen. Das GPC-Chromatogramm des Blockcopolymers (nicht gezeigt) zeigt zudem eine bimodale Verteilung, die auf der Bildung von PMMA-Homopolymer beruhen kann. Eine Temperatur von 90°C ist demnach für die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator in DMSO zu hoch. Da allerdings bei 60°C nur sehr geringe Umsätze erzielt werden, sollte für weitere Polymerisationen eine Polymerisationstemperatur zwischen 70°C und 80°C gewählt werden.



**Abbildung 6-15:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br/HMTETA in DMSO (ATRP-5 und ATRP-6).

Die geringe Polymerisationsgeschwindigkeit der ATRP-5 bei 60°C und der frühe Abbruch der ATRP-6 bei 90°C können auch mit dem verwendeten Lösungsmittel zusammenhängen. DMSO hat als polares Lösungsmittel den Vorteil, dass es Monomer und Katalysator gut bei moderaten Temperaturen lösen kann und somit die ATRP in einem homogenen Medium stattfindet. Allerdings kann DMSO an Cu(II) komplexieren und somit auf den Aktivierungs-/Deaktivierungsprozess Einfluss nehmen.<sup>[79]</sup> MONGE et al. untersuchten die ATRP von MMA

in DMSO und erhielten bei höheren Temperaturen (90°C) keine Kinetik 1. Ordnung bezüglich des Monomers. Bei 60°C zeigte die ATRP einen linearen Verlauf aber mit einer geringeren Geschwindigkeit. Durch die Polarität des Lösungsmittels werden Polymerisationsintermediate stabilisiert und der Aktivierungsschritt verläuft schneller, während der Deaktivierungsschritt langsamer verläuft. Dadurch nimmt die Radikalkonzentration zu Beginn der Polymerisation zu und Abbruchreaktionen werden begünstigt. Der Komplex liegt außerdem in weniger polaren Lösungsmitteln als Dimer vor. Polare Lösungsmittel begünstigen dagegen den nicht verbrückten Komplex, der vermutlich auch der aktivere ist.<sup>[79, 117, 118]</sup> DMSO kann auch als Ligand fungieren und somit wird eine Änderung der Katalysatorstruktur hervorgerufen. Durch <sup>1</sup>H-NMR Untersuchungen stellten MONGE et al. eine Änderung der Katalysatorstruktur fest, die auf die Komplexbildung des DMSOs über das Sauerstoffatom an den Kupfer(II)-Komplex schließen lassen. Durch Verwendung von DMSO als Lösungsmittel liegt deshalb eine erhöhte Radikalkonzentration vor, die Abbruchreaktionen in der Polymerisation begünstigen.<sup>[79]</sup>

In der Literatur ist als weiteres polares Lösungsmittel DMF erfolgreich in der ATRP eingesetzt worden. Durch Zugabe von DMF ist es möglich, die ATRP von Styrol in einem homogenen Medium durchzuführen, da der ATRP-Komplex (Cu(I)Cl/bpy) durch die Zugabe von 10 vol% DMF im Medium löslich wird.<sup>[81]</sup> Es wurde außerdem gezeigt, dass der Einsatz von DMF als Lösungsmittel (33 vol%) in der ATRP von MMA aufgrund der besseren Löslichkeit des Kupferkomplexes zu höheren Polymerisationsgeschwindigkeiten als in Substanz führt und dass kinetische Auftragungen mit einem Verlauf erster Ordnung erhalten werden.<sup>[119]</sup> PBLG ist in DMF sehr gut löslich<sup>[25]</sup> und kann gelöst in diesem als Makroinitiator in der ATRP eingesetzt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator in DMF durchgeführt werden können und wohldefinierte PBLG-*b*-PMMA Blockcopolymere mit geringen Polydispersitäten erhalten werden.<sup>§</sup> Die ATRP wurde mit Cu(I)Br/HMTETA als Katalysatorsystem in DMF (33 vol%) und Anisol als interner Standard für die Umsatzbestimmung durchgeführt (Tabelle 6-10).<sup>[120]</sup>

---

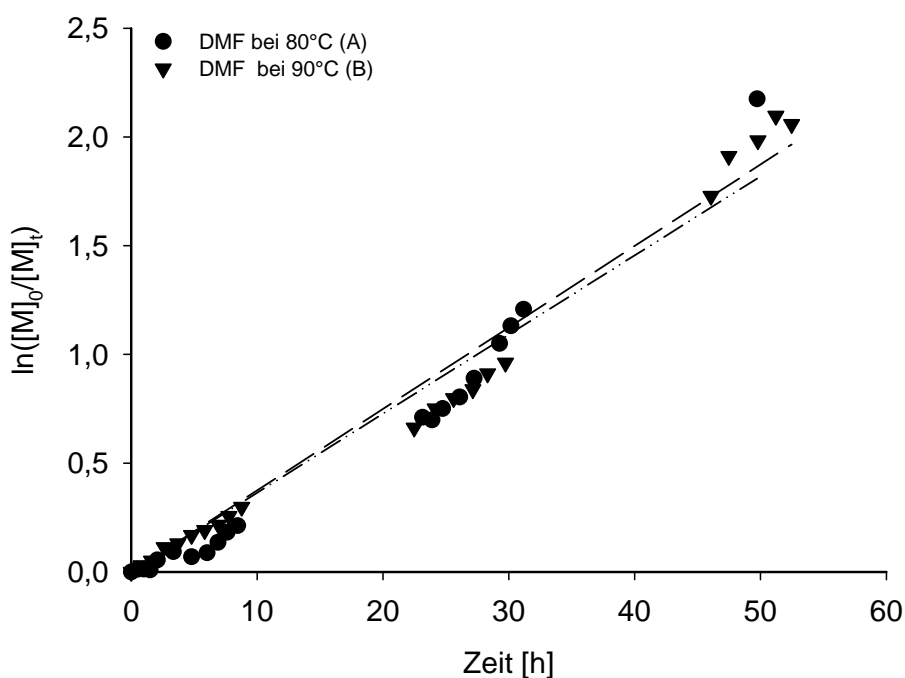
<sup>§</sup> Die Untersuchungen wurden von Dipl.-Chem. F. Cornelius während ihrer Diplomarbeit „Untersuchungen zur Kinetik lebend radikalischer Polymerisationen mittels Gaschromatographie“ an der TU Braunschweig durchgeführt.



**Tabelle 6-10:** ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br/HMTETA in DMF.

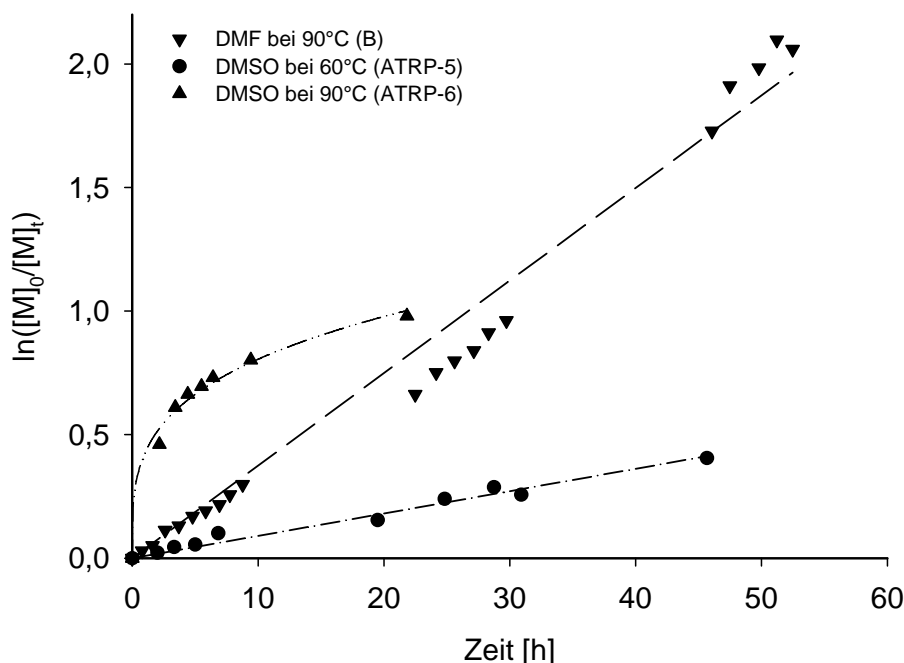
Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	DMF	T
A	29 000	133 500	12 000	1.32	89 %	50 h	31 vol%	80°C
B	24 700	70 500	27 300	1.36	87 %	50 h	33 vol%	90°C

Bei Polymerisationstemperaturen von 80°C (A) wie auch von 90°C (B) wird eine Kinetik 1. Ordnung bezüglich des Monomers erhalten (vgl. Abbildung 6-16), so dass auf eine konstante Konzentration der aktiven Spezies während der Polymerisation geschlossen werden kann.<sup>[120]</sup> Nach 50 Stunden Polymerisationszeit wurde ein Umsatz von ca. 90 % erreicht. Auffällig ist allerdings, dass die experimentell erhaltenen Molekulargewichte sehr viel kleiner sind als die berechneten Molekulargewichte (unter Berücksichtigung des Umsatzes).

**Abbildung 6-16:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator in DMF bei 80°C und 90°C.

Im Vergleich (siehe Abbildung 6-17) ist der Unterschied der ATRPs mit DMSO bzw. DMF als Lösungsmittel sehr gut zu erkennen. Die Polymerisation in DMF ist deutlich schneller als die Polymerisation in DMSO bei 60°C und man erhält nach 50 Stunden Polymerisationszeit einen deutlich höheren Umsatz. Trotz der hohen Temperatur von 90°C wird bei der ATRP in

DMF ein linearer Plot bei einer Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit im Gegensatz zu der Polymerisation in DMSO bei 90°C erhalten. Durch Austausch des Lösungsmittels wurde ein ATRP System ermittelt, bei dem die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator zwischen 80°C und 90°C kontrolliert verläuft.



**Abbildung 6-17:** Vergleich der Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator in DMF bei 90°C bzw. in DMSO bei 60°C und 90°C.

Für alle weiteren Untersuchungen wurden die ermittelten Polymerisationsbedingungen (Lösungsmittel DMF, Polymerisationstemperatur 80°C) übernommen und das Katalysatorsystem Cu(I)Br/HMTETA konnte in weiteren Polymerisationen von MMA mit PBLG-Makroinitiator bestätigt werden.

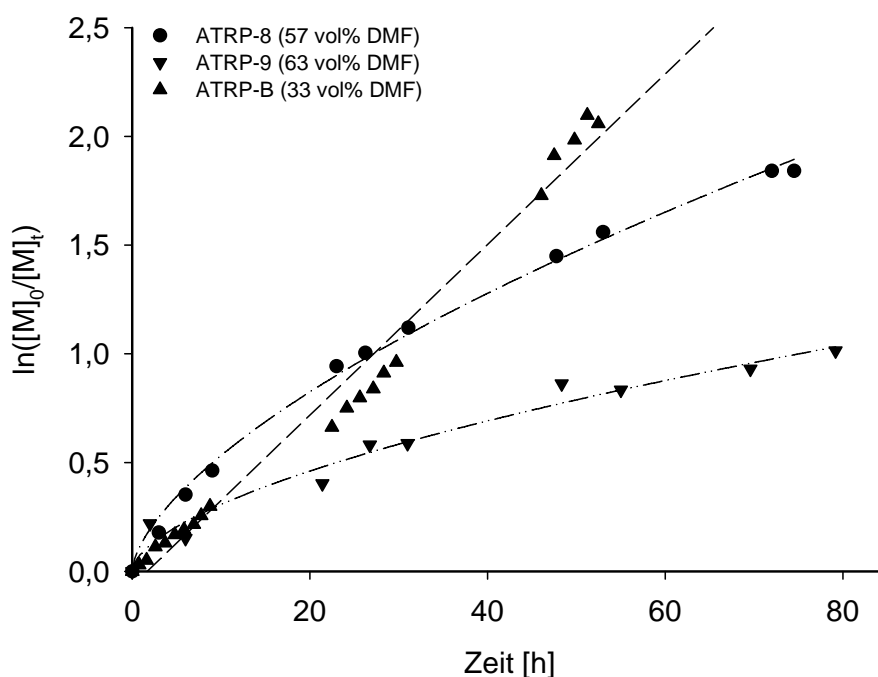
In den Polymerisationen ATRP-7 bis 9 wurde die Menge des DMFs als Lösungsmittel variiert (Tabelle 6-11), um den Einfluss auf den Monomerumsatz zu untersuchen. Für die Durchführung der ATRP ist es nötig, dass der Makroinitiator vollständig gelöst vorliegt. Dies ist aufgrund des teilweise hohen Molekulargewichts des PBLG-Makroinitiators in 30 vol% abs. DMF nicht immer gegeben, so dass eine größere Menge Lösungsmittel benötigt wird.

**Tabelle 6-11:** Variation des Lösungsmittelvolumens in der ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> )*U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PMMA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>	<i>DMF</i>
ATRP-7*	80 000	57 000	39 000	1.27	64 %	71 h	48 vol%
ATRP-8	85 000	57 000	50 500	1.22	77 %	72 h	57 vol%
ATRP-9	85 000	80 000	57 000	1.29	60 %	70 h	63 vol%

\* Die Bestimmung des Umsatzes erfolgte lediglich bei Abbruch der ATRP mittels GC.

Bei den Polymerisationen ATRP-7 bis 9 wurden PBLG-Makroinitiatoren eingesetzt, die ein deutlich höheres Molekulargewicht aufweisen als dies in den Versuchen zur ATRP A und B (Tabelle 6-10) der Fall war. Aufgrund der daraus resultierenden höheren Einwaage des PBLGs bei gleich bleibender Stoffmenge werden höhere Lösungsmittelvolumina zum vollständigen Lösen des Makroinitiators benötigt. In Abbildung 6-18 ist  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für ATRP-8 und 9 aufgetragen. Hier ist zu erkennen, dass bei höheren Lösungsmittelvolumina die ATRPs langsamer verlaufen und die ATRP-9 keine Kinetik 1. Ordnung zeigt. Allerdings liegen die experimentellen Molekulargewichte  $M_n$  (*exp.*) bei diesen Polymerisationen näher an den eingestellten Molekulargewichten ( $M_n$  (*theor.*)\*U) als bei den vorhergehenden Versuchen (vgl. Tabelle 6-10). Es wurden niedrige Polydispersitäten erhalten und die Umsätze liegen nach 70 Stunden Polymerisationszeit zwischen 60 % und 70 %. Um eine Polymerisation mit einer Kinetik 1. Ordnung bezüglich des Monomers zu erhalten, sollte das Lösungsmittelvolumen bei etwa 30 vol% liegen. Der Einfluss auf das erreichte Molekulargewicht muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.



**Abbildung 6-18:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br/HMTETA in DMF mit unterschiedlichen Lösungsmittelmengen.

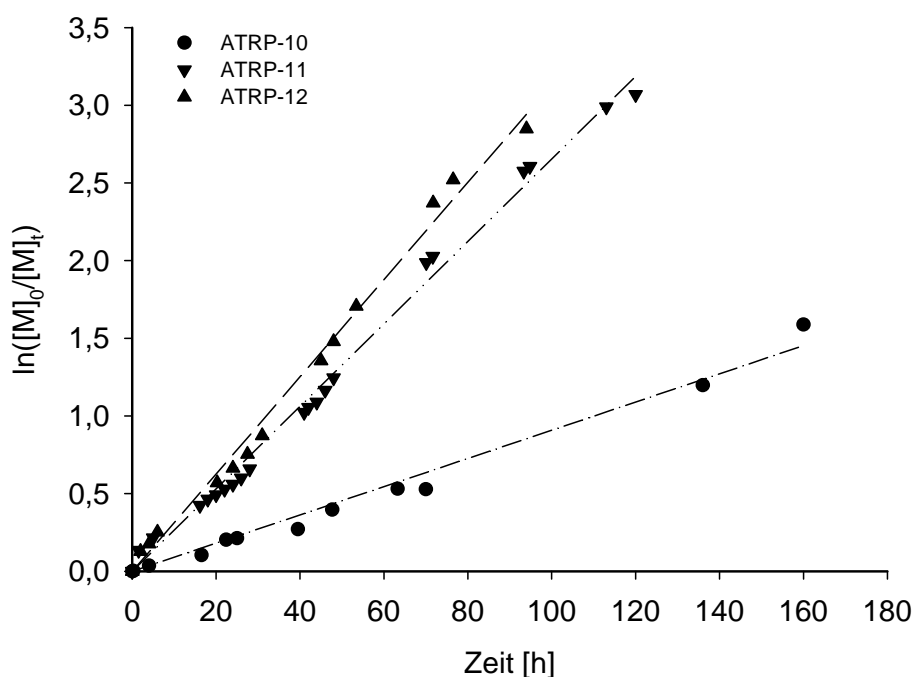
In weiteren Experimenten wurden auch PBLG-Makroinitiatoren eingesetzt, die mittels amininitiiert NCA-Polymerisation hergestellt wurden. Der Einsatz dieser Makroinitiatoren (Amin-PBLG) in der ATRP wird getrennt behandelt, da diese Makroinitiatoren aufgrund des Polymerisationsmechanismus eine unvollständige Endgruppenfunktionalisierung haben können und somit unter Umständen nur ein Teil des eingesetzten PBLGs als Initiator in der ATRP fungieren kann. Mittels amininitiiert NCA-Polymerisation war es aber möglich, Makroinitiatoren mit kleinerem Molekulargewicht herzustellen. In Tabelle 6-12 sind die Ergebnisse der ATRP von MMA mit Amin-PBLG als Makroinitiator zusammengefasst. Die Polymerisationen wurden ebenfalls mit dem Katalysatorsystem Cu(I)Br/HMTETA in DMF bei 80°C durchgeführt.

Als Makroinitiator wurde für die ATRP Amin-PBLG mit einem Molekulargewicht von  $M_n = 7\,100$  g/mol bzw. 15 000 g/mol verwendet. Die Umsätze der Polymerisationen betragen 77 % und ca. 95 %, allerdings wurden die theoretisch eingestellten Molekulargewichte ( $M_{n(\text{theor.})} \cdot U$ ) bei allen drei Polymerisationen nicht erreicht, wobei das erhaltene Molekulargewicht  $M_{n(\text{exp.})}$  bei ATRP-10 deutlich kleiner ist als bei den beiden anderen Polymerisationen.

**Tabelle 6-12:** ATRP von MMA mit Amin-PBLG als Makroinitiator und Cu(I)Br/HMTETA in DMF bei 80°C und ca. 30 vol%.

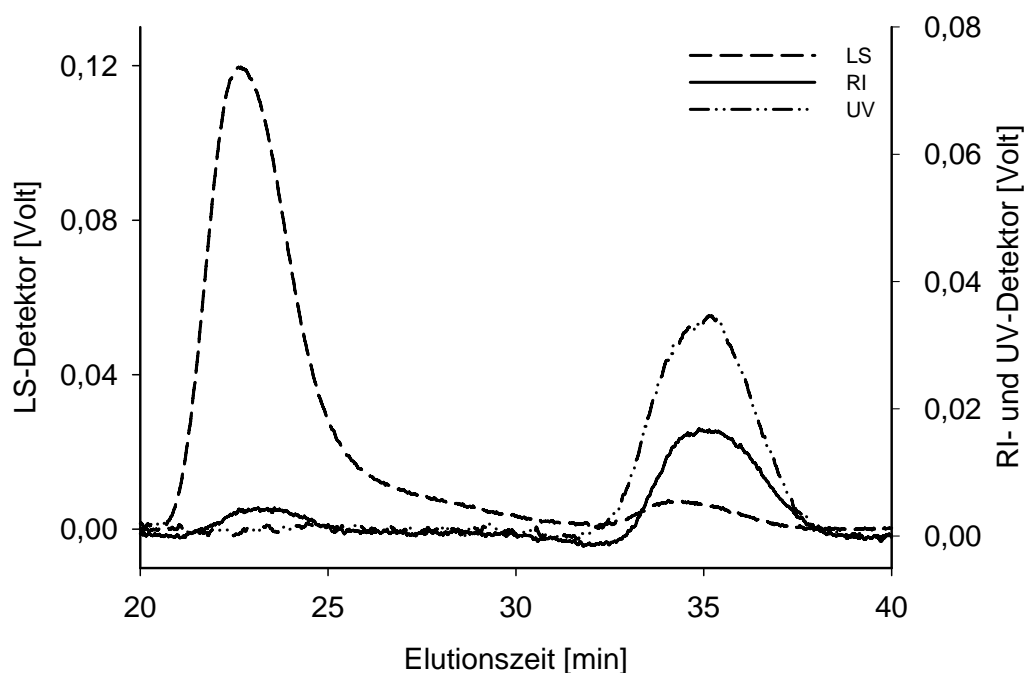
Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	DMF
ATRP-10	7 100	79 400	14 800	1.15	77 %	160 h	25 vol%
ATRP-11	7 100	76 000	23 400	1.08	95 %	120 h	26 vol%
ATRP-12	15 000	74 900	23 000	1.17	93 %	94 h	26 vol%

In Abbildung 6-19 ist die Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit dargestellt. Alle drei Polymerisationen zeigen einen linearen kinetischen Verlauf. ATRP-11 und 12 zeigen eine ähnlich schnelle Polymerisationsgeschwindigkeit, die mit der ATRP, initiiert durch PBLG aus der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation, vergleichbar ist. ATRP-10 dagegen ist erheblich langsamer aber bis zu 160 Stunden Polymerisationszeit (Umsatz 77 %) ebenfalls linear, wobei der Verlauf danach stark von der Linearität abweicht und es zu einer Beschleunigung der Reaktion kommt (in Abbildung 6-19 nicht gezeigt). Ein Grund für die Abweichung und den deutlich langsameren Verlauf dieser ATRP wurde nicht identifiziert. Da aber ATRP-11 und 12 einen ähnlichen Verlauf zeigen, wie die bisher vorgestellten ATRPs, scheint der Verlauf dieser Polymerisation durch äußere Einflüsse bedingt zu sein.



**Abbildung 6-19:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für die ATRP von MMA mit Amin-PBLG als Makroinitiator in DMF bei 80°C.

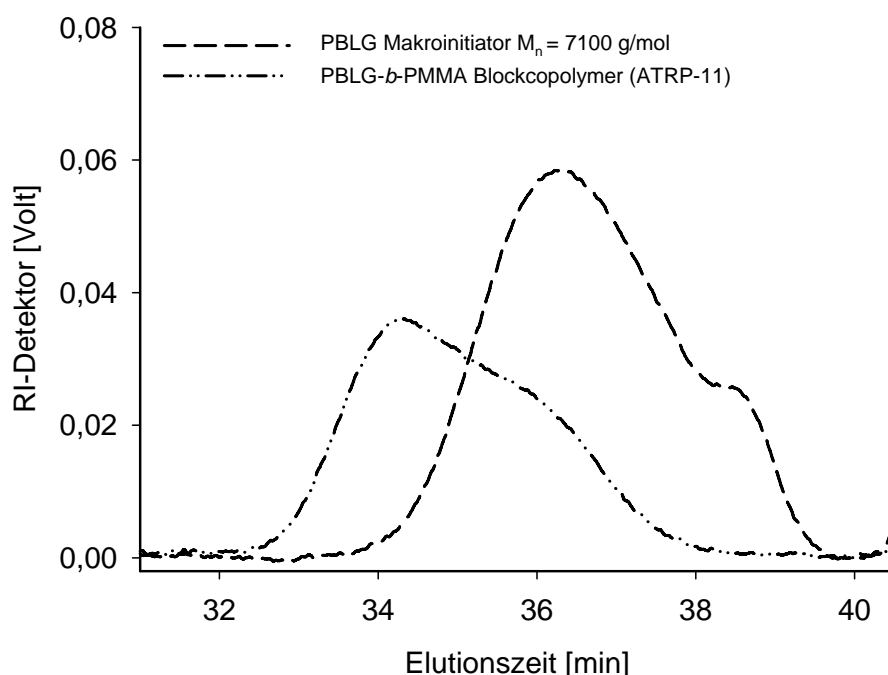
Die experimentell ermittelten Molekulargewichte  $M_{n(\text{exp.})}$  liegen bei allen drei Polymerisationen deutlich unter den berechneten Werten  $M_{n(\text{theor.})} \cdot U$ . Die Polydispersitäten liegen mit 1.1 bis 1.2 im erwarteten Bereich für eine kontrollierte Polymerisation. Bei ATRP-10 ist im GPC-Chromatogramm (Abbildung 6-20) im hochmolekularen Bereich ein weiterer Peak zu sehen, der auf PMMA-Homopolymer schließen lässt, da hier kein UV-Signal detektiert wurde. Auffällig ist bei ATRP-10 auch, dass das experimentell ermittelte Molekulargewicht im Vergleich zu den durchgeführten Polymerisationen (ATRP-10 bis 12/ Tabelle 6-12) am stärksten von dem theoretischen eingestellten Molekulargewicht abweicht. Obwohl die Polymerisation nach einer Polymerisationszeit von 300 Stunden bis zu einem Umsatz von 99 % durchgeführt wurde, ist das Molekulargewicht des PMMA-Blocks sehr gering. Dies ist ein weiterer Hinweis für eine Homopolymerisation von MMA, für die das Monomer verbraucht wurde. Es ist möglich, dass ein Teil des gebildeten PMMA-Homopolymers mit geringem Molekulargewicht bei der Aufarbeitung abgetrennt wird.



**Abbildung 6-20:** GPC-Chromatogramm von PBLG-*b*-PMMA mit PMMA-Verunreinigungen (ATRP-10).

Auch bei der ATRP-12 ist im GPC-Chromatogramm (nicht gezeigt) ein weiterer Peak im höher molekularen Bereich zu sehen, der auf die Bildung von PMMA-Homopolymer zurückgeführt werden kann. Auch bei dieser Polymerisation weicht das erreichte Molekulargewicht deutlich von dem theoretischen ab. Im GPC-Chromatogramm (Abbildung 6-21) des PBLG-*b*-PMMA (ATRP-11) ist sowohl das RI-Signal des PBLG-Makroinitiators als auch das

Signal des Blockcopolymers dargestellt. Die Verschiebung des Peaks des Blockcopolymers zu niedrigeren Elutionszeiten ist gut zu erkennen. Der Makroinitiator ist mit einem Molekulargewicht von  $M_n = 7\,100$  g/mol relativ klein. Der zweite Block ist mit 23 000 g/mol deutlich größer und so hat der Knäuel-Block des Blockcopolymers auf das hydrodynamische Volumen einen stärkeren Einfluss. Dies erklärt die Verschiebung zu niedrigeren Elutionszeiten. Bei dieser Polymerisation (ATRP-11) ist im GPC-Chromatogramm kein PMMA-Homopolymer zu erkennen, obwohl auch hier das theoretisch eingestellte Molekulargewicht nicht erreicht wurde.



**Abbildung 6-21:** GPC-Chromatogramm (RI-Signal) des Blockcopolymers PBLG-*b*-PMMA (ATRP-11) und des entsprechenden Makroinitiators im Vergleich.

Die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator und Cu(I)Br mit HMTETA als Ligand verläuft verhältnismäßig langsam. Es werden erst nach ca. 3 Tagen Polymerisationszeit zufrieden stellende Umsätze erzielt. Für die geringe Polymerisationsgeschwindigkeit ist unter anderem die Verwendung eines Lösungsmittels in diesem Fall DMF verantwortlich, worauf aber, aufgrund der Unlöslichkeit des Makroinitiators in dem Monomer (MMA), nicht verzichtet werden kann. Deshalb muss die Aktivität des Katalysatorsystems erhöht werden, um eine höhere Polymerisationsgeschwindigkeit zu erhalten. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Kontrolle nicht verloren geht. Eine Möglichkeit zur Erhöhung der Katalysatoraktivität ist der Austausch des Liganden. Als Ligand wurde anstatt HMTETA auch Bis(2-

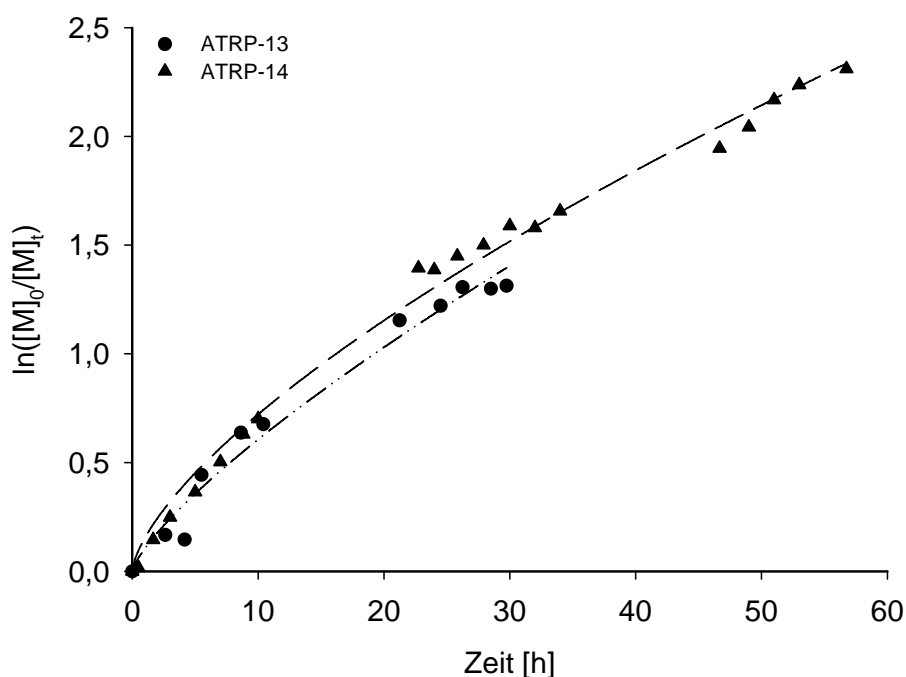
pyridinal)ethylendiimin (bpedi) eingesetzt, der bereits erfolgreich in der ATRP von MMA mit DMF als Lösungsmittel angewendet wurde.<sup>[119]</sup> Es wurden zwei ATR-Polymerisationen (ATRP-13 und 14) mit dem Liganden bpedi durchgeführt, wobei alle anderen Bedingungen beibehalten wurden (Tabelle 6-13). Allerdings musste bei diesen Polymerisationen wegen des Einsatzes von PBLG mit hohem Molekulargewicht ( $M_n = 80\,000$  g/mol) ein Lösungsmittelvolumen von 58 vol% zum Lösen des Makroinitiators verwendet werden.

**Tabelle 6-13:** ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator und Cu(I)Br/bpedi in DMF bei 80°C.

Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	DMF
ATRP-13	80 000	42 500	32 800	1.24	70 %	31 h	58 vol%
ATRP-14	80 000	61 900	24 300	1.23	90 %	57 h	58 vol%

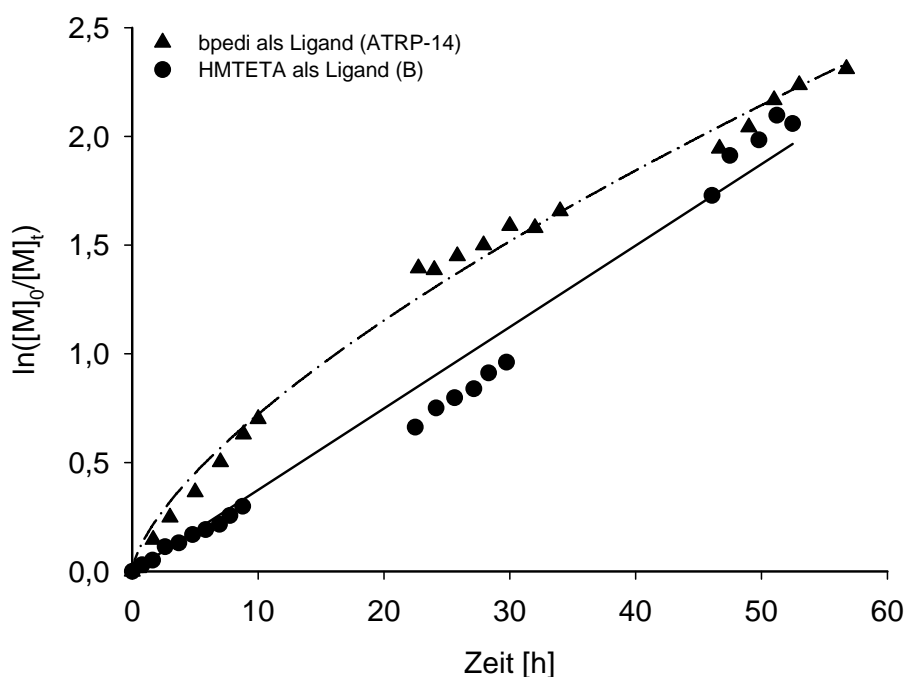
Bei ATRP-13 kam es nach einigen Stunden Polymerisationszeit zur Kontamination der Polymerisationslösung mit Luft, so dass diese Polymerisation bereits nach 31 Stunden abgebrochen wurde. Es wurde ein Umsatz von 70 % erreicht und das Molekulargewicht des Blockcopolymers ist ebenfalls (wie in vorherigen Polymerisationen) kleiner als erwartet. Auch bei der Polymerisation ATRP-14 wurde nach ca. 57 Stunden Polymerisationszeit und einem Umsatz von 90 % ein erheblich kleinerer PMMA-Block erreicht als erwartet. Die kinetischen Verläufe (Abbildung 6-22) sind bei beiden Polymerisationen trotz der Luftkontamination bei ATRP-13 ähnlich. Allerdings ist der Polymerisationsverlauf von Beginn an nicht linear, sondern der Kurvenverlauf flacht mit der Zeit ab.





**Abbildung 6-22:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der Polymerisationen ATRP-13 und 14 (ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator und Cu(I)/bpedi) in DMF.

Im Vergleich zu der ATRP mit HMTETA als Ligand ist eine Veränderung im Kinetikplot zu erkennen (Abbildung 6-23). Die Polymerisation startet zunächst mit einer deutlich höheren Polymerisationsgeschwindigkeit (in den ersten 10 Stunden), anschließend wird sie jedoch langsamer und es werden nach ca. 50 Stunden Polymerisationszeit ähnliche Umsätze (ca. 90 %) erzielt. Die Abweichung vom linearen Verlauf bei der kinetischen Auftragung der ATRP-14 kann sowohl auf die Verwendung des größeren Lösungsmittelvolumens als auch auf den Einsatz des anderen Liganden zurückgeführt werden. Die ATRP sollte für eine eindeutige Aussage zur Vergleichbarkeit der Polymerisationsgeschwindigkeiten mit 33 vol% DMF und einem Makroinitiator mit geringerem Molekulargewicht wiederholt werden und in weiteren Experimenten untersucht werden.



**Abbildung 6-23:** ATRP von MMA mit bpedi/ HMTETA als Ligand (PBLG-Makroinitiator, Cu(I)Br in DMF).

#### 6.4.1.2 ATRP von MMA in Gegenwart von unfunktionalisiertem PBLG

Die ATRP von MMA mit PBLG als Makroinitiator verläuft im Vergleich zu einer ATRP von MMA in Substanz oder in Lösung sehr langsam. Eine ATRP mit denselben Komponenten unter gleichen Bedingungen läuft mit einem gängigen ATRP Initiator wie z. B.  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester sehr viel schneller ab.<sup>[120]</sup> Da alle Bedingungen gleich gewählt und nur der Initiator ausgetauscht wurde, ist anzunehmen, dass der Makroinitiator allgemein zu einer Verlangsamung führt. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass Polymerisationen mit Makroinitiatoren eine längere Polymerisationszeit benötigen, da diese im Gegensatz zu „normalen“ Initiatoren in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind.<sup>[18]</sup> Allerdings sind die Polymerisationszeiten bei den durchgeführten ATRPs mit PBLG-Makroinitiator deutlich länger und es ist daher anzunehmen, dass das PBLG selbst einen starken Einfluss auf die Geschwindigkeit ausübt. Möglich ist eine Komplexierung des Kupfers an das PBLG-Rückgrat,<sup>[18, 121]</sup> was zu einer Veränderung des ATRP-Metallkomplexes führt und Einfluss auf das Gleichgewicht der ATRP zwischen schlafender und aktiver Spezies haben kann. Durch die Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung der schlafenden Spezies kann es zu einer deutlichen Reduzierung der Polymerisationsgeschwindigkeit kommen.

Um den Einfluss des PBLGs auf die Polymerisationsgeschwindigkeit zu überprüfen, wurden ATRP-Polymerisationen unter den bereits beschriebenen Bedingungen mit einem gängigen ATRP-Initiator ( $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester (EtBrIB)) durchgeführt (MMA, Cu(I)Br/HMTETA, 30 vol% DMF, Anisol als interner Standard, Temperatur 80°C). Es wurde eine weitere ATRP durchgeführt, der zusätzlich nicht funktionalisiertes PBLG **62** zugesetzt wurde. Wenn PBLG keinen Einfluss auf die ATRP hat, sollten die Umsatzbestimmungen über den Monomerverbrauch per GC identische Ergebnisse zeigen. In Tabelle 6-14 sind die Ergebnisse der Polymerisation ohne PBLG (C) und mit unfunktionalisiertem PBLG (D)\*\* angegeben. Zum Vergleich sind auch die Ergebnisse der ATRP mit PBLG-Makroinitiator angegeben (B).

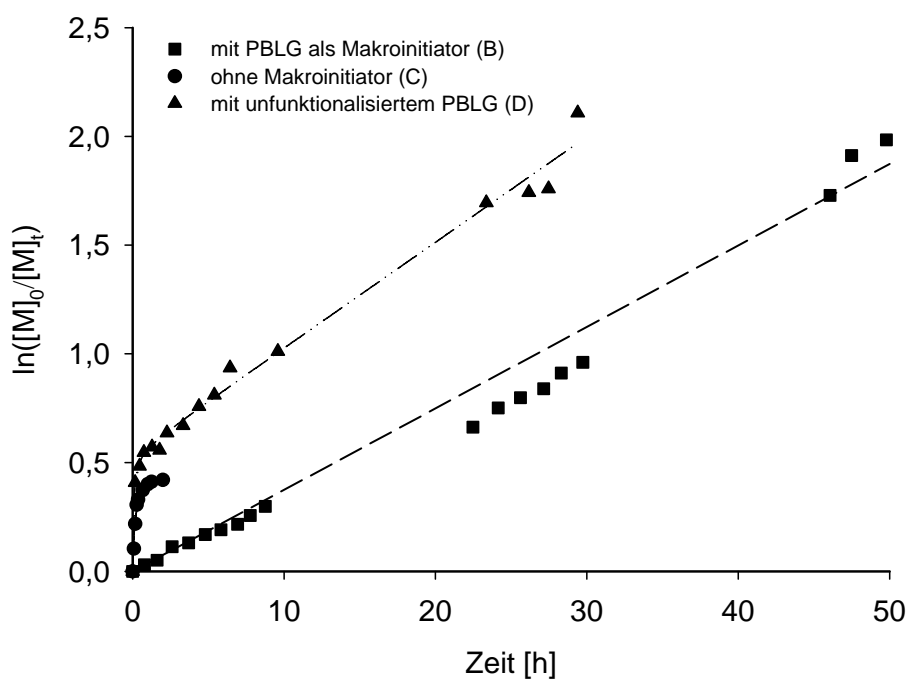
**Tabelle 6-14:** ATRP von MMA in DMF mit Cu(I)Br/HMTETA mit unterschiedlichen Initiatoren.

Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	DMF
B <sup>a</sup>	24 700	70 500	27 300	1.36	87 %	50 h	33 vol%
C <sup>b</sup>	-	16 000	22 000	1.09	31 %	2 h	35 vol%
D <sup>b</sup>	23 000 *	34 400	33 000	1.45	82 %	30 h	34 vol%

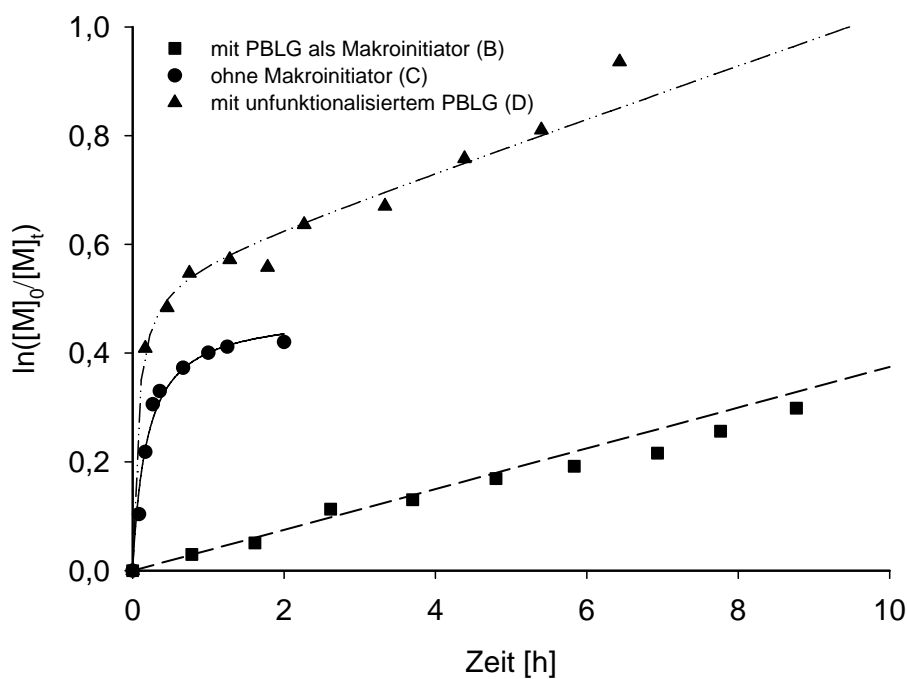
<sup>a</sup> mit PBLG-Makroinitiator, <sup>b</sup> mit EtBrIB als Initiator, \* Zusatz von nicht funktionalisiertem PBLG

In Abbildung 6-24 ist  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit für die drei Polymerisationen aufgetragen. Ein Ausschnitt ist in Abbildung 6-25 gezeigt. Auffällig ist der kinetische Verlauf der ATRP von MMA mit EtBrIB als Initiator (C) im Gegensatz zur ATRP mit Makroinitiation (B). Die ATRP von MMA (C) zeigt wie erwartet einen deutlich schnelleren Polymerisationsverlauf. Allerdings bricht die Polymerisation bereits bei einem sehr geringen Umsatz von ca. 30 % ab und verläuft anschließend nicht mehr linear. Die ATRP mit Zusatz von nicht funktionalisiertem PBLG (D) zeigt einen ähnlichen Start, allerdings verläuft sie nach ca. einer halben Stunde Polymerisationszeit linear mit einem ähnlichem Verlauf wie die ATRP mit Makroinitiator.

\*\* Die Polymerisationen C und D wurden von Dipl.-Chem. F. Cornelius während ihrer Diplomarbeit „Untersuchungen zur Kinetik lebend radikalischer Polymerisationen mittels Gaschromatographie“ an der TU Braunschweig durchgeführt. Unfunktionalisiertes PBLG wurde ihr für diesen Versuch zur Verfügung gestellt.



**Abbildung 6-24:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit, ATRP mit PBLG-Makroinitiator (■), mit EtBriB als Initiator (●), mit Zusatz von nicht funktionalisiertem PBLG (▲).



**Abbildung 6-25:** Vergrößerter Ausschnitt der Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit, ATRP mit PBLG-Makroinitiator (■), mit EtBriB als Initiator (●), mit Zusatz von nicht funktionalisiertem PBLG (▲).

PBLG übt also einen großen Einfluss auf die Polymerisationsgeschwindigkeit aus, was auf eine Komplexierung des Kupfers an das Peptidrückgrat zurückzuführen ist. Durch diese Komplexierung ändert sich das Metall/Ligand-Verhältnis und damit auch der Einfluss des Komplexes auf das Gleichgewicht der schlafenden/aktiven Spezies und damit auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Ob PBLG allein als Ligand fungiert und HMTETA verdrängt, könnte durch eine ATRP ohne Ligand getestet werden. Des Weiteren sollten auch Liganden getestet werden, die stärker als HMTETA am Kupfer komplexieren und somit die Bindung des PBLGs am Kupfer zurückdrängen.

#### **6.4.1.3 Zusammenfassung - ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator**

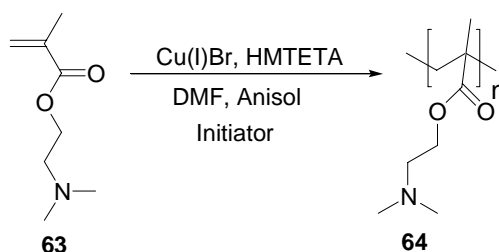
Die vorliegenden Untersuchungen und Ergebnisse haben gezeigt, dass mit PBLG-Makroinitiator eine ATRP von MMA zur Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren durchgeführt werden kann. Als ATRP-System hat sich Cu(I)/Br mit HMTETA als Ligand in DMF als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 80°C und einer Dauer von drei Tagen bewährt. DMF ist als Lösungsmittel sehr gut geeignet, da es den Makroinitiator gut löst und im Gegensatz zu DMSO keine nachteiligen Auswirkungen auf den Reaktionsverlauf zeigt. Umsatzbestimmungen mittels GC haben gezeigt, dass das Lösungsmittelvolumen einen Einfluss auf die Polymerisationsgeschwindigkeit zeigt und bei einem Volumen von 33 vol% eine lineare Abhängigkeit zwischen  $\ln([M]_0/[M]_t)$  und der Zeit erreicht wird.

Die ATRP kann mit PBLG als Makroinitiator sowohl aus der Nickel katalysierten als auch aus der amininitiierten NCA-Polymerisation durchgeführt werden. Allerdings wird bei der Verwendung von PBLG aus der amininitiierten NCA-Polymerisation teilweise PMMA-Homopolymer gebildet.

Untersuchungen zur ATRP in Gegenwart von unfunktionalisiertem PBLG haben gezeigt, dass das PBLG einen Einfluss auf die Polymerisationsgeschwindigkeit hat und diese deutlich herabsetzt. Die langen Polymerisationszeiten der ATRP mit PBLG-Makroinitiator beruhen auf einem Einfluss des PBLGs auf den Komplex, hierbei ist eine Komplexierung des PBLGs an das Kupfer denkbar.

### 6.4.2 ATRP von DMAEMA

Die ATRP erlaubt den Einsatz verschiedenster Monomere (vgl. Kapitel 4.4.1). Interessant für die Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren ist die Verwendung von Dimethylaminoethylmethacrylat **63** (DMAEMA) als Monomer für den Knäuel-Block, da es durch Quarternisierung ein potentiell kationisches Monomer ist und mit diesem Monomer amphiphile Eigenschaften des Blockcopolymers möglich sind. Die ATRP von DMAEMA **63** ist bereits beschrieben worden <sup>[122]</sup> und als Katalysatorsystem wurde ebenfalls Cu(I)Br/HMTETA gewählt.



**Abbildung 6-26:** Schema der ATRP von DMAEMA mit Cu(I)Br/HMTETA.

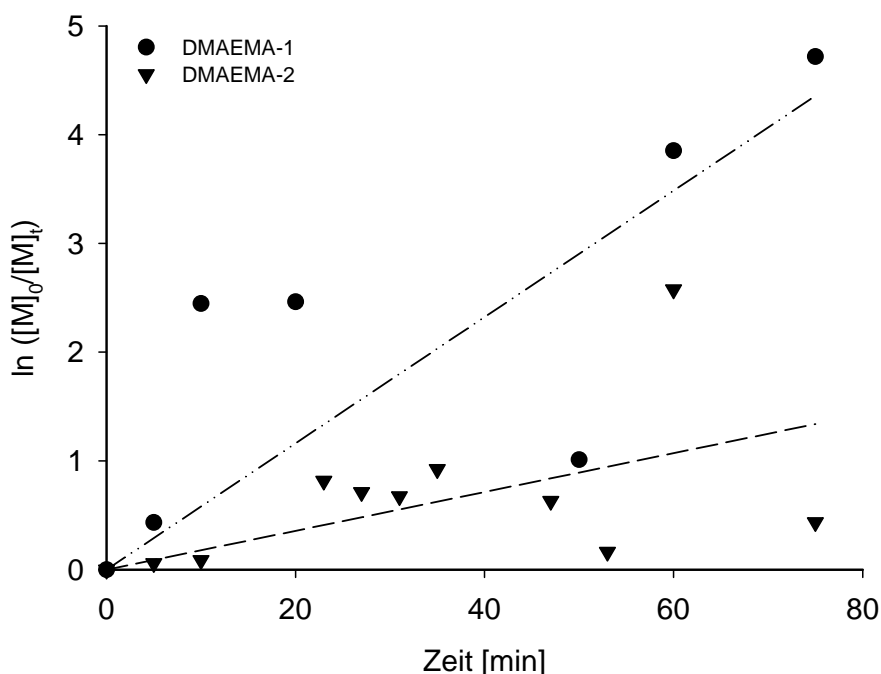
Zur Untersuchung der ATRP von DMAEMA **63** wurden Polymerisationen mit  $\alpha$ -Bromoisobuttersäureethylester (EtBriB) als Initiator (DMAEMA-1 und 2 / Tabelle 6-15) und mit endfunktionalisierten PBLG als Makroinitiator (DMAEMA-3 / Tabelle 6-15) durchgeführt. Auch bei der ATRP dieses Monomers wurde abs. DMF als Lösungsmittel eingesetzt, da PBLG auch in DMAEMA **63** nicht löslich ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6-15 zusammengefasst.

**Tabelle 6-15:** ATRP von DMAEMA **63** mit Cu(I)Br/HMTETA in DMF.

Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) (DMAEMA) [g/mol]	Umsatz	Zeit
DMAEMA-1	-	49 000	-	75 min
DMAEMA-2	-	43 800	-	75 min
DMAEMA-3	15 000	80 700	-	24 h

Bei der Aufarbeitung der Polymerisationslösung zur Abtrennung des Katalysators nach Beendigung der Polymerisation zeigte sich, dass das Monomer am Aluminiumoxid (Alox) adsorbiert wird. Dies stellt normalerweise kein Problem dar, da anschließend nur das Polymer gewonnen werden soll. Für die Bestimmung der Kinetik der ATRP und des Umsatzes mittels GC wird aber der Restmonomergehalt der Proben, die in zeitlichen Abständen genommen werden, bestimmt. Da auch diese Proben zur Abtrennung des Katalysators aufgearbeitet werden müssen, verändert sich durch die Adsorption des DMAEMA am Alox der Restmonomergehalt und es kommt zu fehlerhaften Bestimmungen des Umsatzes.

In Abbildung 6-27 ist  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der Polymerisationen DMAEMA-1 und 2 (Tabelle 6-15) aufgetragen. Ein Monomerumsatz ist zu beobachten, allerdings sind die Abweichungen einiger Messpunkte sehr gravierend, was auf den oben genannten Verlust des Monomers bei der Aufarbeitung zurückzuführen ist. Testmessungen haben gezeigt, dass dieser Verlust bis zu 50 % betragen kann. Zum anderen ist der Verlust aufgrund der Adsorption des Monomers nicht einheitlich, so dass kein konstanter Faktor in die Auswertung mit einbezogen werden kann.



**Abbildung 6-27:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit, ATRP von DMAEMA mit Cu(I)Br/HMTETA in DMF.

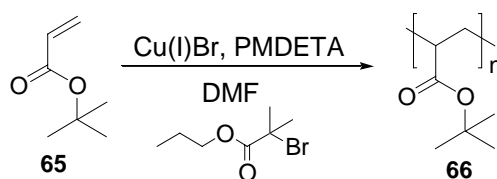
Die ATRP von DMAEMA mit PBLG-Makroinitiator (DMAEMA-3) verlief ebenfalls nicht erfolgreich. Bei dieser wurde nach einer Polymerisationszeit von 24 Stunden ein Umsatz von ca. 3 % berechnet. Da dieser Wert innerhalb der Größenordnung des Fehlers liegt, kann davon ausgegangen werden, dass keine Polymerisation stattgefunden hat.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auf eine weitere Charakterisierung der Polymere verzichtet. Zur Herstellung von Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren aus PBLG und PDMAEMA muss zuerst eine geeignete Methode zur Bestimmung des Umsatzes der ATRP gefunden werden. In weiteren Versuchen muss anschließend getestet werden, ob die Polymerisation mit Makroinitiator durchgeführt werden kann.



### 6.4.3 ATRP von *tert*-Butylacrylat

Als weiteres Monomer für die ATRP wird *tert*-Butylacrylat **65** (*t*-BA) verwendet. Poly(*tert*-butylacrylat) **66** P(*t*-BA) kann anschließend zur Polyacrylsäure verseift werden, so dass ein Blockcopolymer mit amphiphilen Eigenschaften möglich ist. Als Katalysatorsystem ist Cu(I)/Br mit PMDETA als Ligand beschrieben, dabei wirkt sich die Durchführung der ATRP in polaren Lösungsmitteln positiv auf die Polydispersität der erhaltenen Polymere aus.<sup>[36]</sup>



**Abbildung 6-28:** Schema der ATRP von *t*-BA **65** mit Cu(I)Br/PMDETA.

In Tabelle 6-16 sind die Daten und Ergebnisse der ATRP von *t*-BA **65** zusammengefasst. Die Polymerisation wurde zunächst in abs. DMF mit unterschiedlichen Lösungsvolumina bei einer Temperatur von 60°C und mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester als Initiator durchgeführt.

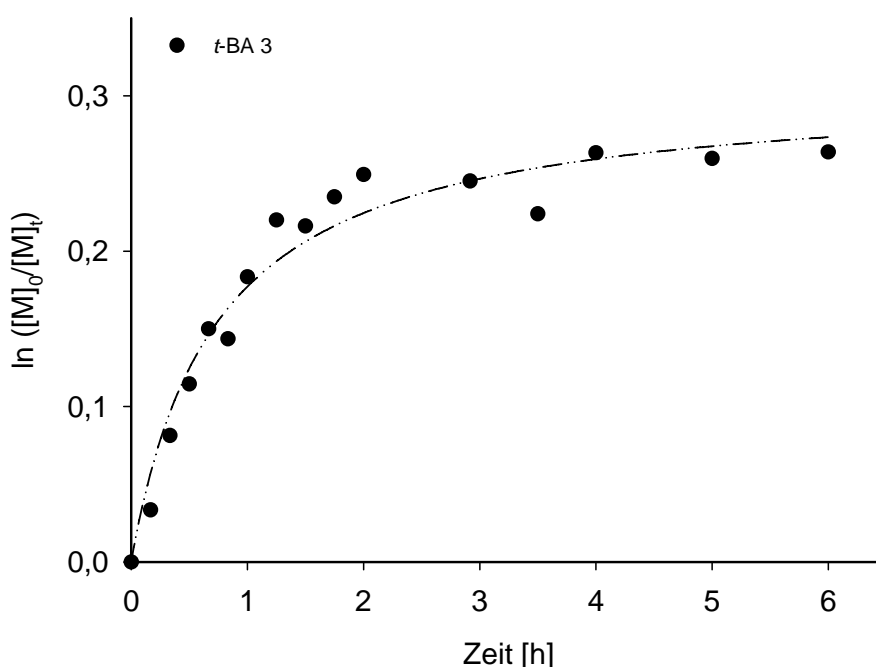
**Tabelle 6-16:** Ergebnisse der ATRP von *t*-BA **65** mit Cu(I)Br/PMDETA in DMF.

Nr.	$M_n$ (theor.) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit	DMF
<i>t</i> -BA 1	51 000	24 000	1.08	-	6 h	50 vol%
<i>t</i> -BA 2	51 000	11 600	1.11	-	6 h	25 vol%
<i>t</i> -BA 3	49 000	-	-	20 %	6 h	50 vol%

Die Polymerisation von *t*-BA (*t*-BA 1 und 2) wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen in DMF (50 und 25 vol%) durchgeführt. Die eingestellten Molekulargewichte von 51 000 g/mol bei einem Umsatz von 100 % wurden allerdings nicht erreicht. Auffällig ist, dass das experimentell ermittelte Molekulargewicht bei 50 vol% DMF als Lösungsmittel bei gleicher Reaktionsdauer doppelt so groß ist wie bei 25 vol% DMF. Die Polydispersitäten sind vergleichbar und mit 1.08 und 1.11 sehr niedrig. DMF als Lösungsmittel scheint einen

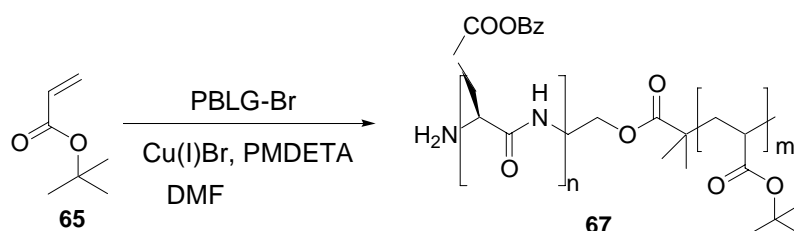
Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit auszuüben und unter Umständen spielt hier DMF als Ligand eine Rolle.<sup>[36]</sup>

Kinetikmessungen (*t*-BA 3) haben allerdings gezeigt (Abbildung 6-29), dass die ATRP von *t*-BA in 50 vol% DMF zwar zunächst einen linearen Verlauf zeigt (erste Stunde), allerdings schon bei einem geringen Umsatz von ca. 20 % abbricht. Dies ist vergleichbar mit den kinetischen Untersuchungen der ATRP von MMA mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester als Initiator. Unter diesen Bedingungen ist der Verlauf der Kinetik nicht ideal und entspricht nicht einer kontrollierten Polymerisation.



**Abbildung 6-29:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der ATRP von *t*-BA mit Cu(I)Br/PMDETA.

Die ATRP von *t*-BA **56** wurde auch mit PBLG-Makroinitiator **61** durchgeführt (Abbildung 6-30), da auch hier mit einem Einfluss des PBLGs auf das Katalysatorsystem gerechnet werden muss. Das Ergebnis der Polymerisation ist in Tabelle 6-17 zusammengefasst.



**Abbildung 6-30:** Schema der ATRP von *t*-BA **65** mit PBLG-Makroinitiator **61**.

**Tabelle 6-17:** Ergebnisse der ATRP von *t*-BA **65** mit PBLG-Makroinitiator **61** und Cu(I)Br/PMDETA in DMF.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>	<i>DMF</i>
<i>t</i> -BA 4	69 000	120 000	28 000	1.20	-	50 h	80 vol%

Bei der ATRP von *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator wurde ein P(*t*-BA)-Block von 28 000 g/mol nach einer Polymerisationszeit von 50 Stunden bei einem eingestellten Molekulargewicht von 120 000 g/mol bei 100% Umsatz erreicht. Einerseits kann die Polymerisation sehr langsam verlaufen sein, so dass deutlich höhere Polymerisationszeiten berücksichtigt werden müssen oder die Reaktion ist ebenso wie die ATRP von *t*-BA bei einem geringem Umsatz abgebrochen, so dass hier kein größerer Block entstehen konnte. Aufschluss hierüber kann eine Umsatzbestimmung mittels GC ergeben. Für die ATRP von *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um den kinetischen Verlauf der Polymerisation eindeutig aufzuklären. Erst dann können Aussagen über einen kontrollierten Verlauf der Polymerisation getroffen werden. Sollte die ATRP mit Makroinitiiierung ebenfalls bei niedrigen Umsätzen abbrechen, so können zum einen die Polymerisationsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittelmenge) und zum anderen das Katalysatorsystem durch Auswahl anderer Liganden optimiert werden.

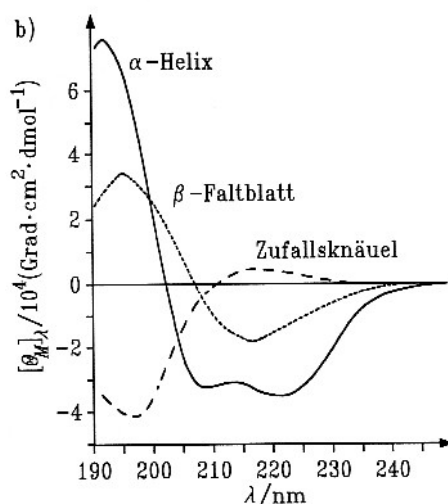
#### 6.4.4 Zusammenfassung - ATRP von DMAEMA und *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator

In der ATRP von DMAEMA und *t*-BA als Monomere wurden bisher nur geringe Umsätze und damit auch nur kleine Polymerblöcke erreicht. Die ATRP mit PBLG-Makroinitiator hat im Fall von DMAEMA nicht stattgefunden und bei *t*-BA als Monomer wurde ebenfalls nur ein kleiner Block erhalten. Außerdem ist die Umsatzbestimmung bei der Polymerisation von DMAEMA nicht erfolgreich, da Verluste des Monomers bei der Probenaufbereitung zu verzeichnen sind. In beiden Fällen müssen weitere Polymerisationen und Untersuchungen mit Variationen in der Durchführung erfolgen um eine erfolgreiche Makroinitiiierung mit PBLG zu erreichen.

## 6.5 Strukturelle Untersuchungen der Blockcopolymeren PBLG-*b*-PMMA

### 6.5.1 Zirkulardichroismus-Spektroskopie

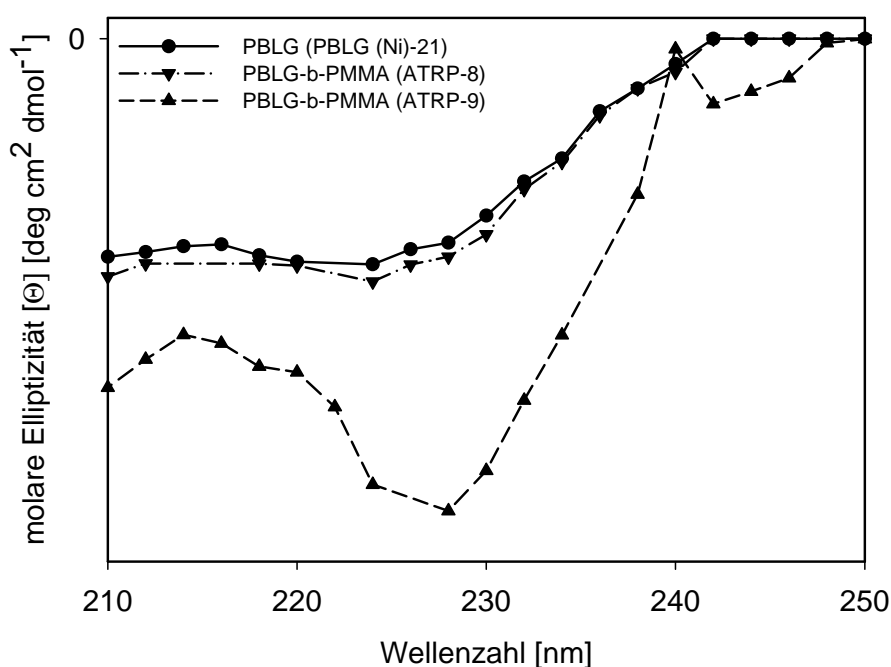
Anhand der Zirkulardichroismus (CD)-Spektroskopie, die zu den chiroptischen Methoden zählt, können die Sekundärstrukturen der Polypeptide ( $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt und Zufallsknäuel) durch charakteristische Banden im CD-Chromatogramm bestimmt werden.<sup>[123]</sup> In Abbildung 6-31 sind als Beispiel die CD-Spektren von Poly-L-Lysin als Modellschubstanz in den drei verschiedenen Konformationen gezeigt. Das CD-Spektrum der  $\alpha$ -Helix zeigt bei 190 nm ein intensives positives Maximum und bei 208-210 nm und 222 nm ein negatives Minimum. Das  $\beta$ -Faltblatt zeigt dagegen ein Maximum zwischen 195 und 200 nm und bei 216-218 nm ein Minimum.<sup>[123, 124]</sup> In CD-Spektren wird die molare Elliptizität  $[\theta_M]_\lambda$  als Funktion der Wellenlänge  $\lambda$  aufgetragen.<sup>[125]</sup>



**Abbildung 6-31:** CD-Spektrum dreier unterschiedlicher Konformationen ( $\alpha$ -Helix,  $\beta$ -Faltblatt, Zufallsknäuel) von Poly-L-Lysin.<sup>[123]</sup>

Zur Feststellung der Sekundärstruktur des PBLG-Makroinitiators als auch des PBLG-Blocks im PBLG-*b*-PMMA-Blockcopolymer (der PMMA-Block ist optisch nicht aktiv) wurden Polymerproben mittels CD-Spektroskopie untersucht. In Abbildung 6-32 sind die CD-Spektren des PBLG-Makroinitiators PBLG(Ni)-21 und der PBLG-*b*-PMMA-Blockcopolymeren (ATRP-8 und 9) gezeigt. Alle drei Proben zeigen den typischen Verlauf für eine

helicale Struktur des Peptides mit einem Minimum bei 210 und bei 244 nm (vgl. Abbildung 6-31). Bei PBLG-b-PMMA-Blockcopolymer ATRP-9 ist dieser Verlauf mit den entsprechenden Banden deutlich ausgeprägt. Die helicale Stäbchenstruktur des Peptids ist demnach im Makroinitiator als auch im Blockcopolymer vorhanden. Da die Messung in THF-Lösung (Konzentration  $c = 0.11 - 0.16 \text{ mg/mL}$ ) durchgeführt wurde, konnten die Spektren nur bis zu einer Wellenzahl von  $210 \text{ cm}^{-1}$  aufgenommen werden, da bei kleineren Wellenzahlen die Adsorption des PBLGs von der des THFs überdeckt wird. Diese Messungen sollten in weiteren Untersuchungen mit mehr Messpunkten verifiziert werden und auch mit Polypeptiden und Blockcopolymeren unterschiedlicher Blocklänge durchgeführt werden.



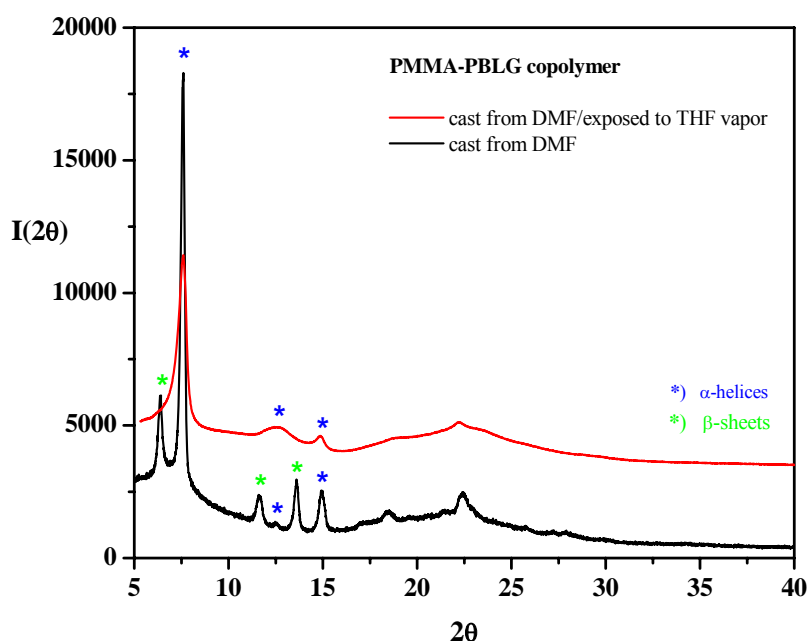
**Abbildung 6-32:** CD-Spektrum von PBLG-Makroinitiator und PBLG-b-PMMA-Blockcopolymeren.

## 6.5.2 XRD-Messungen und AFM

PBLG-b-PMMA-Blockcopolymere wurden auch mit Röntgendiffraktometrie<sup>††</sup> (X-Ray Diffraction, XRD) untersucht. Die Messungen erfolgen zum einen direkt nach dem Aufbringen der Polymerfilme und zum andern nach einer Behandlung mit THF-Dampf, um

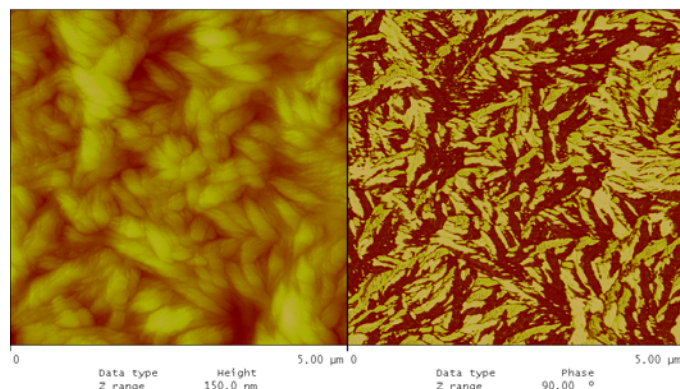
<sup>††</sup> Die XRD-Messungen und AFM-Bilder wurden von Dr. Ralf Kleppinger, DSM, durchgeführt und aufgenommen.

eine Einstellung einer Gleichgewichtsmorphologie zu begünstigen. Bei der Messung direkt nach Aufbringen des Polymerfilms werden Reflexe detektiert, die darauf hinweisen, dass PBLG sowohl als  $\alpha$ -Helix als auch als  $\beta$ -Faltblatt vorliegt (Abbildung 6-33, schwarze Linie). Wird der Polymerfilm längere Zeit einer THF-Atmosphäre ausgesetzt (Abbildung 6-33, rote Linie), finden sich im Diagramm nur noch drei Reflexe wieder und PBLG liegt nur noch als  $\alpha$ -Helix vor. Durch den Einfluss der Lösungsmittelatmosphäre konnten sich die Ketten vermutlich reorganisieren und liegen ausschließlich in der helicalen Form vor.



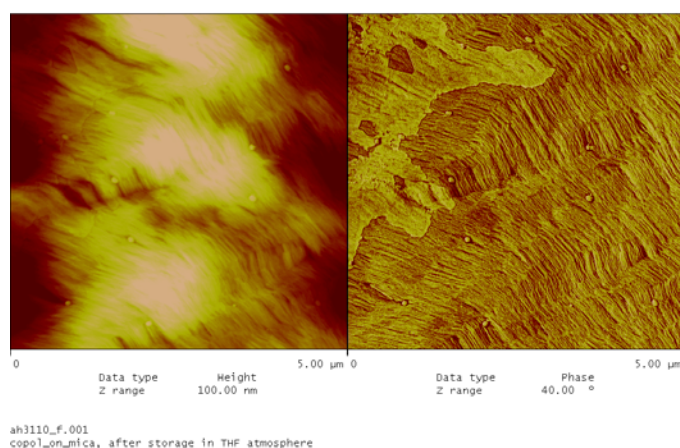
**Abbildung 6-33:** XRD-Messungen der PBLG-b-PMMA Blockcopolymere mit Behandlung von THF-Dampf.

Ähnliche Ergebnisse zeigen auch Untersuchungen der PBLG-b-PMMA-Blockcopolymere mittels Rasterkraftmikroskop (Atomic Force Microscopy, AFM). Die Polymerlösung wurde auf einer Mica-Oberfläche aufgebracht und ebenfalls direkt nach Aufbringen und nach einer Behandlung in einer THF-Atmosphäre untersucht. Direkt nach dem Aufbringen der Polymerlösung auf die Oberfläche zeigen die Aufnahmen keine Ordnung und Strukturen des Polymers (Abbildung 6-34). Vermutlich resultiert die Erstarrung des Systems in einem ungeordneten Zustand von einem schnellen Verdampfen des Lösungsmittels.



**Abbildung 6-34:** AFM, Höhen- und Phasenbild des Polymerfilms von PBLG-*b*-PMMA direkt nach dem Aufbringen ( $M_n$  (PBLG-Block) 85 000 g/mol,  $M_n$  (PMMA-Block) 50 500 g/mol).

Um eine Selbstorganisation des Blockcopolymers zu ermöglichen, wurde der Polymerfilm nachbehandelt und einige Zeit einer THF-Atmosphäre ausgesetzt. Die anschließenden Aufnahmen (Abbildung 6-35) zeigen über einen größeren Bereich geordnete Strukturen. Es ist ein zick-zack-Muster mit lamellaren Strukturen zu erkennen, die Lamellen stehen dabei senkrecht zur Polymer-Luft-Grenzfläche. Während der Behandlung des Polymerfilms konnten sich die einzelnen Ketten anscheinend ausrichten und eine parallele Anordnung der Stäbchen führt zu diesem zick-zack-Muster. Auch hier müssen weitere Untersuchungen vor allem mit Blockcopolymeren unterschiedlicher Länge und Zusammensetzung erfolgen, um das Selbstorganisationsverhalten der polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere untersuchen zu können.



**Abbildung 6-35:** AFM-Aufnahme von PBLG-*b*-PMMA ( $M_n$  des PBLG-Blocks 85 000 g/mol,  $M_n$  des PMMA-Blocks 50 500 g/mol) nach Behandlung in einer THF-Atmosphäre.

## 7 Kombination der NCA-Polymerisation mit der Nitroxid vermittelten Polymerisation

Für die Kombination der NCA-Polymerisation mit einer kontrollierten radikalischen Polymerisationstechnik zur Herstellung von Hybrid-Peptid-Blockcopolymeren soll anstelle der ATRP auch die Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP) eingesetzt werden. Die Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP zeigt die Vielseitigkeit der Verwendung eines difunktionellen Initiators, beliebige Polymerisationstechniken miteinander zu verknüpfen. Die NMP ist ebenfalls eine bereits gut untersuchte kontrollierte radikalische Polymerisationsmethode,<sup>[27]</sup> mit der allerdings nur einige Monomerklassen (Styrol und seine Derivate, Acrylate) polymerisiert werden können. In der NMP wird ein stabiles Radikal, ein Nitroxid, eingesetzt, das für die Kontrolle der Polymerisation verantwortlich ist (vgl. Kapitel 4.4.2). Im Gegensatz zur ATRP als Multikomponentensystem wird in der NMP lediglich das Nitroxid und ein Peroxyradikal oder alternativ ein Alkoxyamin benötigt. Bei der ATRP muss das Multikomponentensystem für jedes Monomer adaptiert werden, was einen hohen experimentellen Aufwand erfordert. Bei der NMP spielen deutlich weniger Komponenten eine Rolle und die Polymerisation sollte somit ohne größeren experimentellen Aufwand durchzuführen sein. Auf der anderen Seite ist aber die Herstellung des Initiators bei Verwendung eines Alkoxyamins wesentlich aufwändiger, da dieser über eine mehrstufige Synthese hergestellt werden muss und nicht kommerziell erhältlich ist. Außerdem beinhaltet die Synthese eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung der Zwischenprodukte und des Endproduktes. Da in der NMP aber keine Metallkomplexe eingesetzt werden, ist diese Polymerisationsmethode trotz der aufwändigeren Initiatorsynthese eine interessante Alternative zur ATRP als kontrollierte radikalische Polymerisation.

Die Synthese des difunktionellen Initiators für diese Kombination umfasst die Herstellung des Nitroxids mit anschließender Umsetzung zum Alkoxyamin\* sowie die Einführung der Alloc-Komponente und die Umsetzung zum initiierenden Komplex.

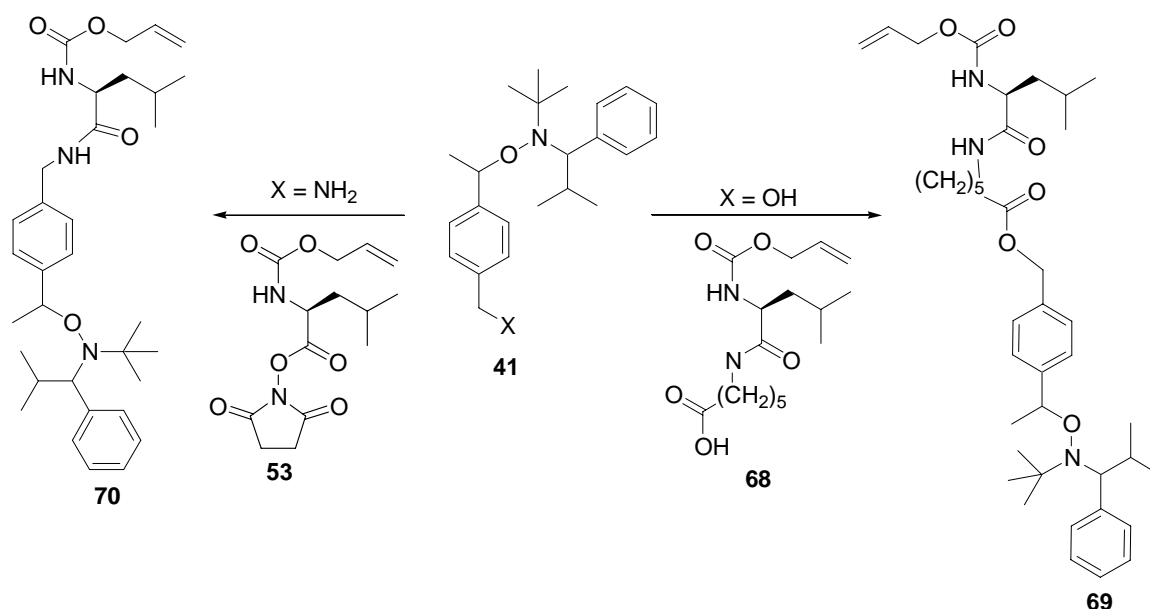
---

\* Die Synthese des Nitroxids und die anschließende Umsetzung zum Alkoxyamin wurde im Rahmen einer Kooperation von der Arbeitsgruppe Dr. A. Heise an der TU Eindhoven/Niederlande durchgeführt und das Alkoxyamin zur Verfügung gestellt.



## 7.1 Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP

Als difunktioneller Initiator wird ein Alkoxyamin **41** eingesetzt, das eine weitere funktionelle Gruppe X zur Umsetzung mit einem Alloc-Derivat trägt (Abbildung 7-1). Als funktionelle Gruppe wird zum einen eine Alkoholgruppe eingesetzt, die in einer Veresterung mit einer Carbonsäuregruppe am Alloc-Derivat **68** umgesetzt wird. Zum anderen wird als funktionelle Gruppe eine primäre Aminogruppe am Alkoxyamin eingeführt und diese direkt mit Alloc-L-Leucin-N-Hydroxysuccinimid **53** zu **70** umgesetzt.



**Abbildung 7-1:** Synthese eines difunktionellen Initiators für die Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP ausgehend von einem Alkoxyamin **41**.

Die so erhaltenen Vorstufen **69** und **70** des difunktionellen Initiators unterscheiden sich im Spacer ( $-(\text{CH}_2)_5\text{-COO-CH}_2\text{-}$  bzw.  $-\text{CH}_2\text{-}$ ), über den die beiden funktionellen Gruppen miteinander verbunden sind. Der Unterschied im Spacer kann zu unterschiedlichen Eigenschaften des difunktionellen Initiators führen. Die Synthese des Alkoxyamins mit einer Alkoholfunktion ist präparativ deutlich einfacher als mit einer Aminogruppe, da letztere nicht direkt eingeführt werden kann, sondern über die Umsetzung einer Chloridgruppe zum Azid und anschließend zum Amin erhalten wird. Beide Syntheserouten werden im Folgenden beschrieben und anhand des Spacers im Initiator unterschieden (Route über Alkoholgruppe: Initiator mit Spacer / Route über Aminogruppe: Initiator ohne Spacer).

### 7.1.1 Synthese des Alkoxyamins

Die Synthese des Alkoxyamins erfolgte in zwei Schritten: Zuerst wird das stabile Nitroxid-Radikal 2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-oxyl (TIPNO) **38** nach BRASLAU et al. synthetisiert (Abbildung 7-2).<sup>[126]</sup> Ausgehend von einer Reduktion des 2-Methyl-2-nitropropans mit aktiviertem Zinkpulver zum Hydroxylamin und anschließender Umsetzung mit Benzaldehyd wird *t*-Butylphenylnitron in einer Grignard-Reaktion mit Isopropylmagnesiumchlorid und Oxidation zu TIPNO **38** umgesetzt.

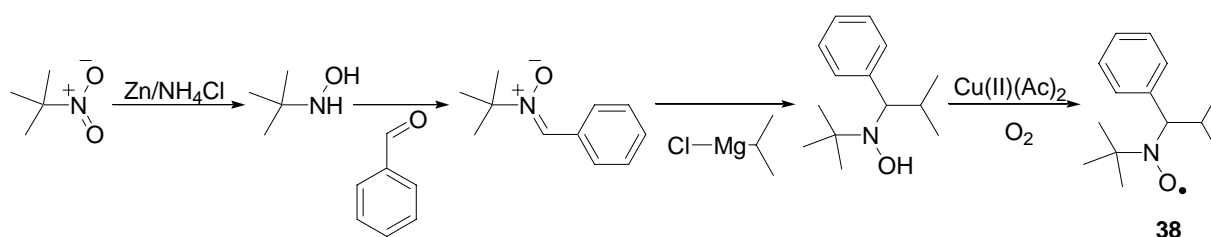


Abbildung 7-2: Synthese des TIPNO-Radikals **38** nach BRASLAU et al.<sup>[126]</sup>

Im zweiten Schritt erfolgt die Umsetzung zum Alkoxyamin **40** über die Reaktion von TIPNO **38** mit einem Vinylbenzylderivat mittels Jacobsen-Reagenz, einem Mn(salen)Cl-Komplex. Für eine Alkoholfunktionalität im Alkoxyamin **72** wird die Reaktion mit 4-Vinylbenzylester **71** durchgeführt (Abbildung 7-3).<sup>[91, 127]</sup>

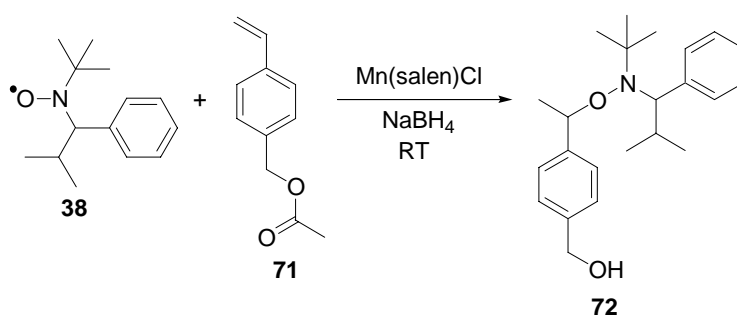
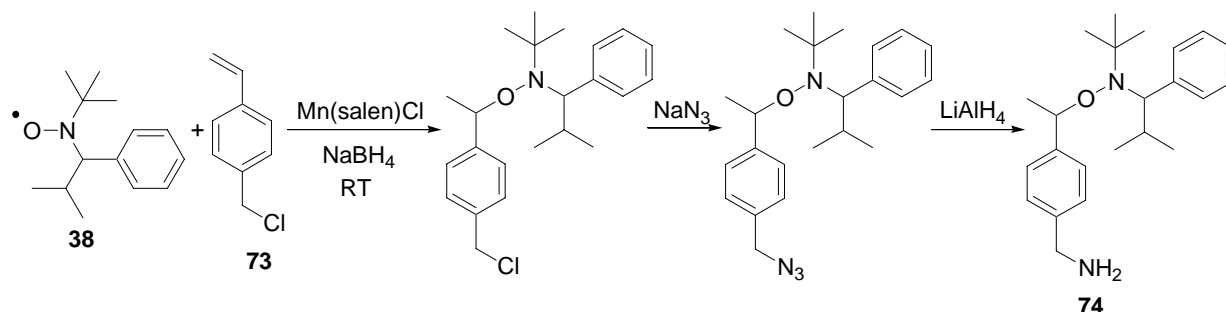


Abbildung 7-3: Synthese des Alkoxyamins **72** mit Alkohlguppe.<sup>†</sup>

<sup>†</sup> Die Synthese von **72** wurde von Dr. N. Gogibus/TU Eindhoven durchgeführt.

Die Einführung der Amingruppe erfolgt entsprechend über die Umsetzung mit 4-Vinylbenzylchlorid **73**. Die Chlorfunktionalität wird mit  $\text{NaN}_3$  zum Azid umgesetzt und anschließend mit  $\text{LiAlH}_4$  zur Amingruppe reduziert (Abbildung 7-4).<sup>‡</sup>



**Abbildung 7-4:** Synthese des Alkoxyamins **74** mit Amingruppe.

## 7.1.2 Umsetzung des Alkoxyamins zum difunktionellen Initiator

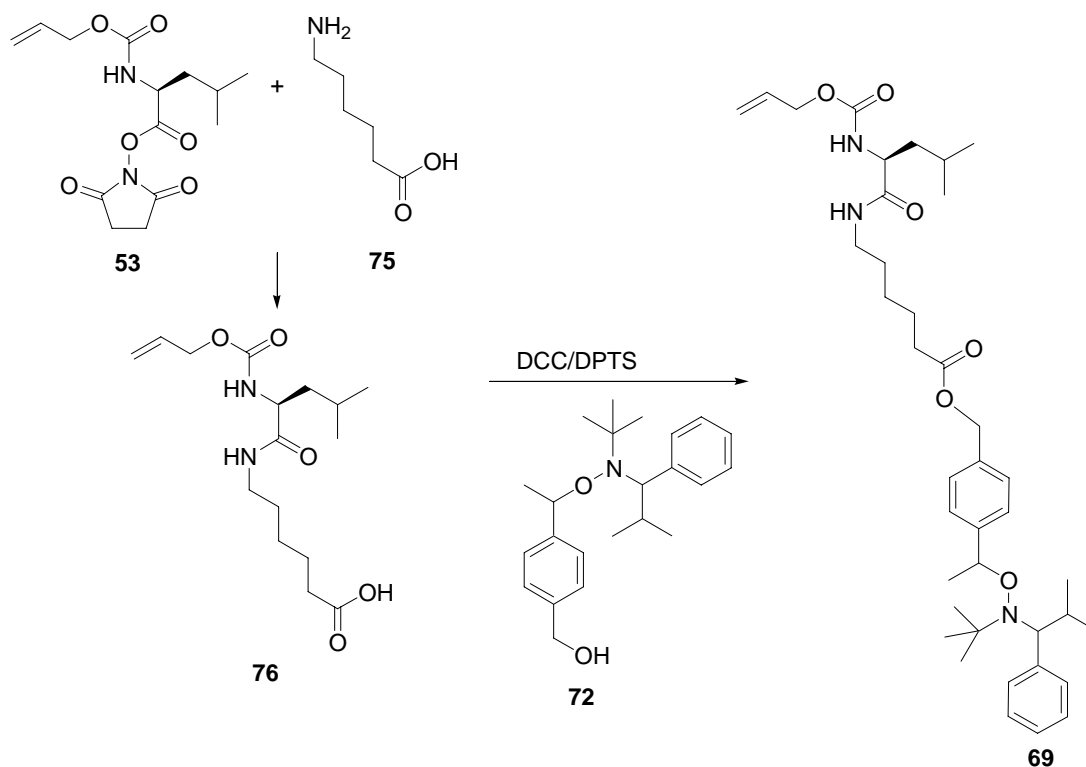
Im nächsten Schritt erfolgt die Umsetzung der Alkoxyamine **72** und **74** zu den entsprechenden difunktionellen Initiatoren, die sich durch einen Spacer zwischen den beiden funktionellen Gruppen unterscheiden. Zuerst erfolgt die Einführung der Alloc-Funktionalität und dann die Umsetzung zu den Nickel-Amido-Amidat-Komplexen.

### 7.1.2.1 Difunktioneller Initiator mit Spacer (Ni-NMP 1)

Zur Einführung der Alloc-Gruppe in das Alkoxyamin **72** wird zunächst Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimid **53** mit Aminocaprinsäure **75** umgesetzt (Abbildung 7-5). Die Carbonsäuregruppe des erhaltenen Alloc-Derivates **76** kann nun mit **72** in einer Veresterungsreaktion zur Vorstufe des initiierenden Komplexes **69** umgesetzt werden.<sup>§</sup>

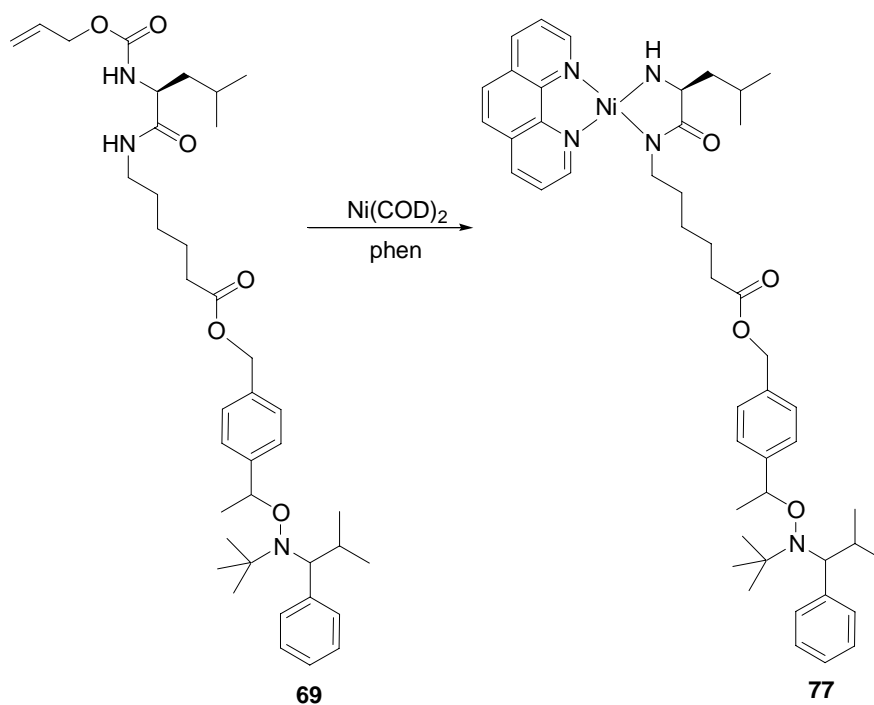
<sup>‡</sup> **74** wurde von G. J. M. Habraken/TU Eindhoven synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

<sup>§</sup> Die Synthese von **69** wurde von Dr. N. Gogibus/TU Eindhoven durchgeführt und zur Verfügung gestellt.



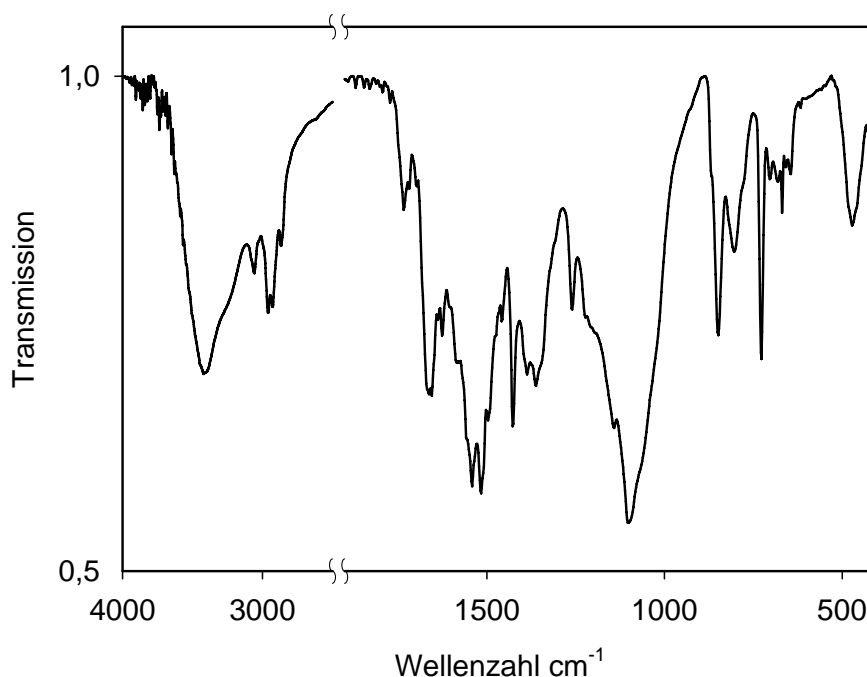
**Abbildung 7-5:** Verknüpfung des Alkoxyamins **72** mit dem Alloc-Derivat **76**.

Als letzter Schritt erfolgt die Umsetzung der Alloc-Gruppe von **69** mit  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  und 1, 10-Phenanthrolin zum Nickel-Amido-Amidat-Komplex<sup>[20]</sup> und damit zum initiiierenden difunktionellen Initiator **77**.



**Abbildung 7-6:** Umsetzung der Alloc Gruppe von **69** zum Nickel-Amido-Amidat-Komplex **77**. (Ni-NMP 1).

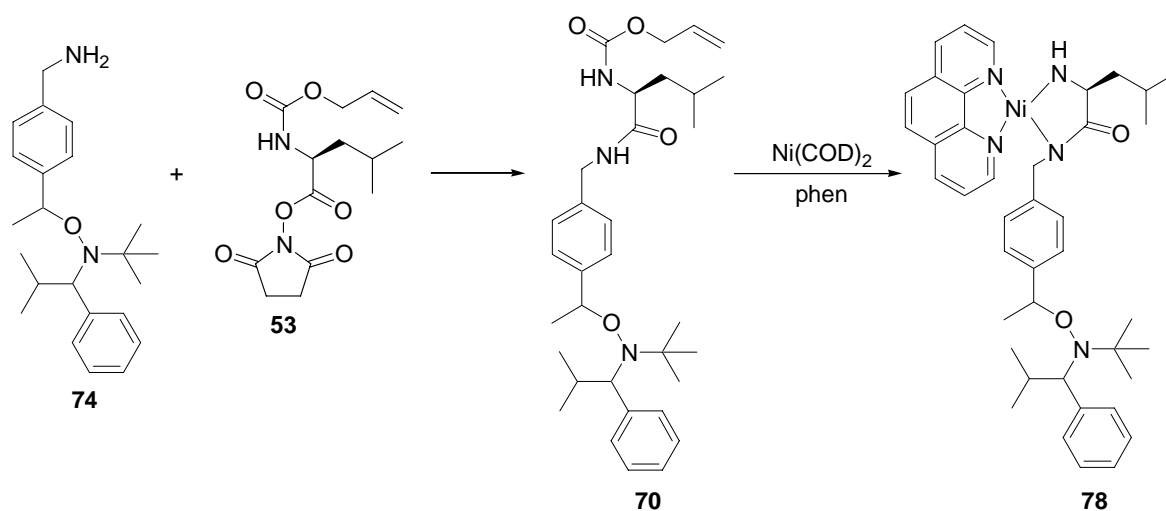
Diese Reaktion wurde nach der Methode von DEMING<sup>[20]</sup> (vgl. Kapitel 6.1.2) durchgeführt. Allerdings erwies sich der difunktionelle Initiator **77** bei der Synthese als thermisch nicht stabil. Farbänderungen beim Aufheizen der Reaktionslösung auf 50°C lassen auf einen Zerfall des Komplexes schließen. Die Reaktion konnte daher ausschließlich bei Raumtemperatur durchgeführt werden, was eine unvollständige Reaktion und geringe Ausbeuten zur Folge hat. Außerdem ist das Lösungsverhalten von **77** im Vergleich zu dem difunktionellen NCA-ATRP Initiator **58** aufgrund der langen Alkylkette als Spacer verändert, so dass hier bei der Isolierung des Komplexes auf unpolarere Fällungsmittel zurückgegriffen werden musste. Mit dem unpolaren Fällungsmittel Petrolether, das allerdings mit der Reaktionsmischung ein Zwei-Phasen-System ausbildete und nur nach Zugabe von Diethylether homogenisiert werden konnte, wurde nur ein geringer Teil des Komplexes aus der Reaktionsmischung ausgefällt. Aufgrund der geringen Menge war die Bestimmung der Ausbeute nicht möglich. Auch bei diesem Komplex konnte keine <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie aufgrund des Paramagnetismus des Nickels durchgeführt werden. Im IR-Spektrum (Abbildung 7-7) sind sowohl die Amid- (Amid I bei 1655 cm<sup>-1</sup> und Amid II bei 1516 cm<sup>-1</sup>) als auch die Esterbande (1733 cm<sup>-1</sup>) vorhanden.



**Abbildung 7-7:** IR-Spektrum des difunktionellen NCA-NMP Initiators mit Spacer **77** (Ni-NMP 1).

### 7.1.2.2 Difunktioneller Initiator ohne Spacer (Ni-NMP 2)

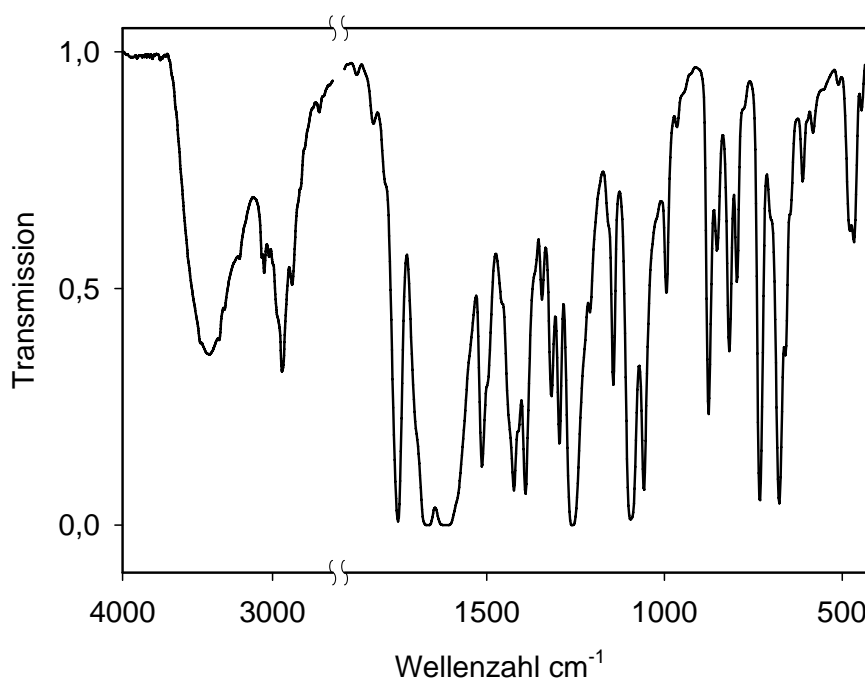
Das Alkoxyamin **74** mit primärer Aminogruppe kann direkt in der amininitiierten NCA-Polymerisation eingesetzt werden.<sup>[113]</sup> Für den Einsatz in der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation erfolgt eine Umsetzung von **74** mit Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimid **53** und anschließend zum initiiierenden Nickel-Amido-Amidat-Komplex **78** (Abbildung 7-8).



**Abbildung 7-8:** Synthese des difunktionellen Initiators **78** (Ni-NMP 2) aus aminfunktionalisiertem Alkoxyamin **74** und Alloc-Derivat **53**.

Der erste Schritt, die Umsetzung der Aminogruppe des Alkoxyamins **74** mit Alloc-L-leucin-*N*-hydroxysuccinimidester **53** erfolgte analog zur Umsetzung der Alloc-Komponente in Kapitel 6.1.2. Die erfolgreiche Umsetzung wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  und IR-Spektroskopie nachgewiesen. Im zweiten Schritt erfolgte die Umsetzung von **70** zum Nickel-Amido-Amidat-Komplex **78** mit  $\text{Ni(COD)}_2$  und 1,10-Phenanthrolin. Im Gegensatz zu der Umsetzung des Alkoxyamins mit Spacer-Gruppe **77** (Ni-NMP 1) konnte diese Reaktion nach Literaturvorschrift<sup>[20]</sup> erfolgen. Es traten hier keine Probleme bei der Isolierung des Komplexes aus der Reaktionslösung auf, da der Komplex ohne  $\text{C}_5$ -Spacer ähnliche Lösungseigenschaften wie der NCA-ATRP Initiator **58** zeigte. Allerdings wurde auch bei dieser Reaktion auf die thermische Behandlung verzichtet, was eine Verringerung des Umsatzes zur Folge hatte (Umsatz 13 %). Die Elementaranalyse zeigte auch bei diesem Komplex Verunreinigungen, die auf Synthese und Aufarbeitung zurückgeführt werden können. Es ist ein zu hoher Stickstoffanteil und ein zu geringer Kohlenstoff- und Wasserstoffanteil vorhanden (EA: N 13.0 (9.9), C 51.2 (69.9), H 5.1 (7.3)). Zur Identifizierung der Verunreinigungen müssen weitere Untersuchungen

erfolgen. Im IR-Spektrum (Abbildung 7-9) sind die Banden der Amid-Bindung (Amid I bei  $1653\text{ cm}^{-1}$  und Amid II bei  $1539\text{ cm}^{-1}$ ) vorhanden.



**Abbildung 7-9:** IR-Spektrum des difunktionellen NCA-NMP Initiators ohne Spacer **78** (Ni-NMP 2).

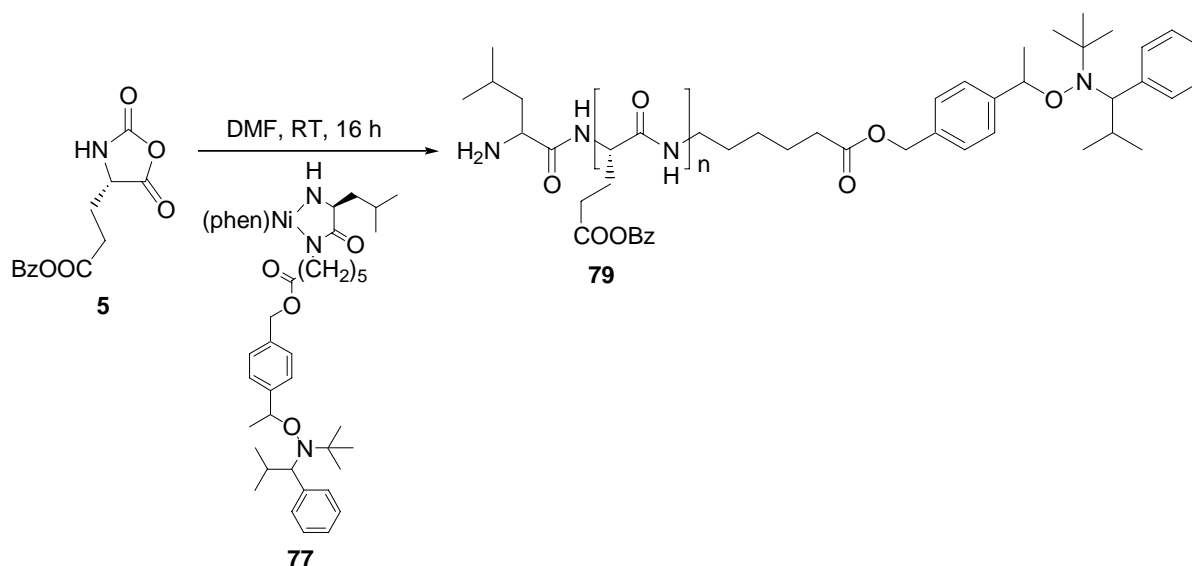
Es wurden zwei difunktionelle Initiatoren für die Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP hergestellt und charakterisiert. Verunreinigungen der Proben sind über die Elementaranalyse festgestellt worden, sollten aber in den folgenden Polymerisationen keine Probleme bereiten (vgl. Reinheit des NCA-ATRP Initiators, Kapitel 6.3.2).

## 7.2 Ergebnisse und Diskussion der NCA-Polymerisation

Beide Initiatoren Ni-NMP 1 **77** (mit Spacer) und Ni-NMP 2 **78** (ohne Spacer) wurden in der NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** eingesetzt. Diese Untersuchungen sollen zeigen, ob eine NCA-Polymerisation mit diesen Initiatoren möglich ist und ob der Spacer einen Einfluss ausübt.

### 7.2.1 NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator mit Spacer (Ni-NMP 1)

Die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation mit difunktionellen Initiator Ni-NMP 1 **77** (mit Spacer) wurde analog zur Polymerisation mit difunktionellem NCA-ATRP Initiator **58** in abs. DMF als Lösungsmittel bei Raumtemperatur für 16 Stunden durchgeführt (Abbildung 7-10).



**Abbildung 7-10:** NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** mit Ni-NMP 1 **77**.

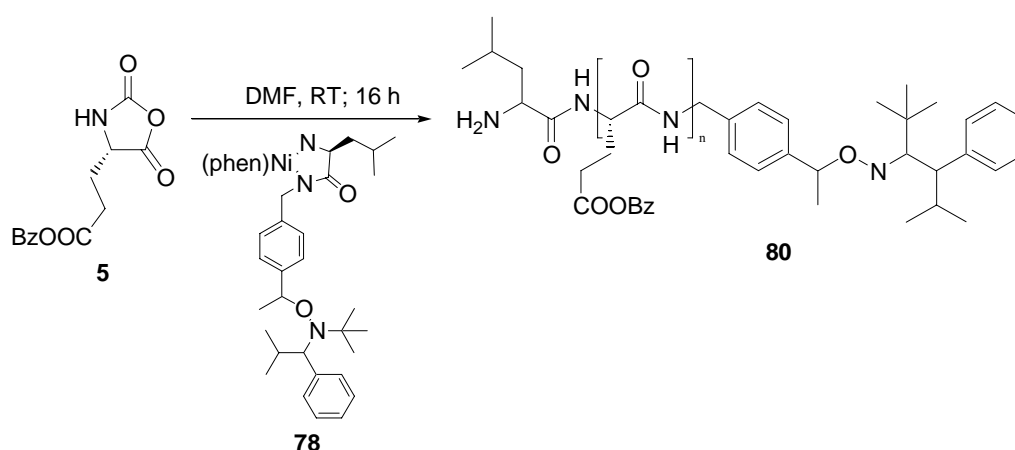
Aus der NCA-Polymerisation wurde PBLG (PBLG-NMP 1 **79**) mit einem Molekulargewicht von  $M_n = 42\,000$  g/mol und einer Polydispersität von 1.50 bei einem Umsatz von 60 % nach 16 Stunden Reaktionszeit erhalten (vgl. Tabelle 7-1). Da die Ausbeute des Initiators **77** bei dessen Herstellung sehr gering war und dieser nicht aus dem Reaktionsgefäß isoliert sondern direkt eingesetzt wurde, konnte das theoretisch eingestellte Molekulargewicht  $M_{n(\text{theor.})}$  nicht berechnet werden. Das entstandene PBLG zeigt im IR-Spektrum die typischen Banden für



PBLG mit  $\alpha$ -Helix (Abbildung 7-12), jedoch konnte im  $^1\text{H}$ -NMR die Endgruppe des PBLGs aufgrund des hohen Molekulargewichts nicht nachgewiesen werden.

### 7.2.2 NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator ohne Spacer (Ni-NMP 2)

Zur Herstellung eines PBLG-Makroinitiators ohne Spacer wurde als difunktioneller Initiator Ni-NMP 2 **78** in der NCA-Polymerisation ebenfalls mit abs. DMF als Lösungsmittel und bei Raumtemperatur eingesetzt (Abbildung 7-11).



**Abbildung 7-11:** NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA **5** mit Ni-NMP 2 **78**.

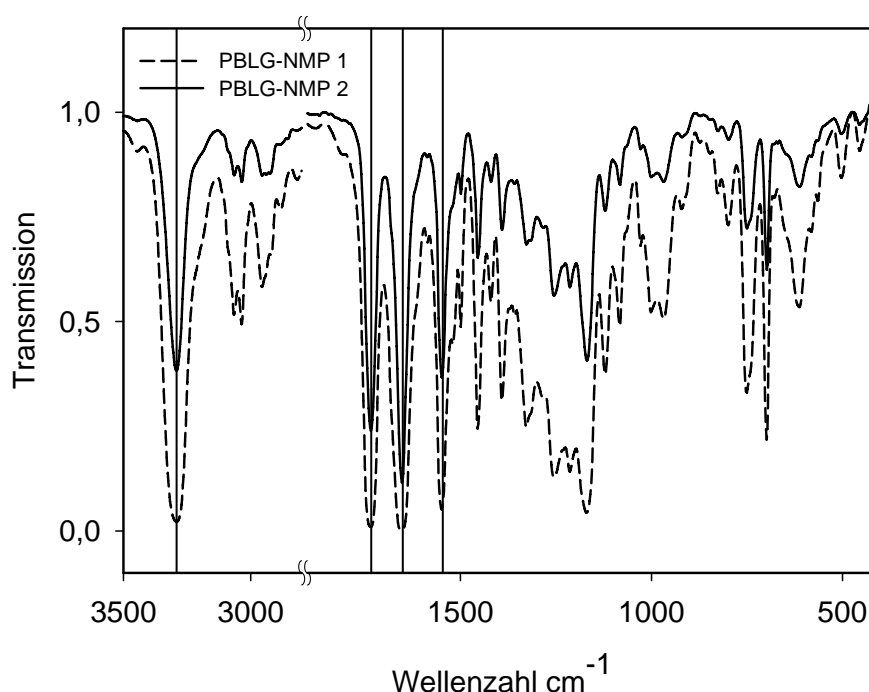
Das erhaltene PBLG **80** (PBLG-NMP 2) hat ein Molekulargewicht von  $M_n = 23\,000\text{ g/mol}$  und eine Polydispersität von 1.40 bei einem Umsatz von 77 % (Tabelle 7-1). Eine theoretische Berechnung des Molekulargewichtes über das Monomer-Initiator-Verhältnis erfolgte auch bei dieser Polymerisation nicht, so dass keine Aussage über die Effizienz des Initiators gemacht werden kann. In Tabelle 7-1 sind die Ergebnisse der NCA-Polymerisationen mit den beiden verschiedenen difunktionellen NCA-NMP Initiatoren zusammengefasst.

**Tabelle 7-1:** Ergebnisse der NCA-Polymerisation mit difunktionellem NCA-NMP Initiator **77** und **78**.

Nr.	Initiator	$M_n$ (theor.) [g/mol]	$M_n$ (exp.) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit
PBLG-NMP 1	Ni-NMP 1	-	42 000	1.50	60 %	16 h
PBLG-NMP 2	Ni-NMP 2	-	23 000	1.40	77 %	16 h

Mit dem difunktionellen Initiator Ni-NMP 2 **78** wurde PBLG mit einer engeren Molekulargewichtsverteilung erhalten. Ob dieser Initiator in der NCA-Polymerisation zu definierten Polymeren führt, sollte in weiteren Versuchen untersucht werden. Ebenso sollte die Effizienz des Initiators über einen Vergleich des eingestellten Molekulargewichtes  $M_{n(\text{theor.})}$  zum experimentellen Molekulargewicht  $M_{n(\text{exp.})}$  ermittelt werden.

Im IR-Spektrum der PBLG-Proben (PBLG-NMP 1 **79** und PBLG-NMP 2 **80**) sind die typischen Banden der  $\alpha$ -Helix ( $3290\text{ cm}^{-1}$ ,  $1734\text{ cm}^{-1}$ ,  $1653\text{ cm}^{-1}$ ,  $1549\text{ cm}^{-1}$ ) zu finden, ein Unterschied zwischen den hergestellten PBLG-Proben aufgrund der Endgruppen ist im Spektrum nicht zu erkennen (Abbildung 7-12).



**Abbildung 7-12:** IR-Spektren der Makroinitiatoren PBLG-NMP 1 und 2 im Vergleich.

Zur Bestätigung der Endgruppe wurden MALDI-ToF Spektren des Makroinitiators PBLG-NMP 2 aufgenommen (siehe Abbildung 7-13). Das Molekulargewicht wird auch bei diesen Polymerproben aufgrund der stäbchenförmigen Struktur und der Messmethode deutlich unterschätzt, so dass eine Bestimmung des Molekulargewichtes und der Molekulargewichtsverteilung hier nicht möglich ist (vgl. Kapitel 6.3.2). Die monomeren Wiederholungseinheiten des PBLGs (219 g/mol) sind in dem MALDI-ToF Spektrum zu erkennen (siehe Abbildung 7-14). Bei einer Anzahl von 20 Wiederholungseinheiten (+  $\text{Na}^+$ ) und der vollständigen Nitroxid-Endgruppe müsste im Spektrum ein Peak mit der Masse von 4883 gefunden werden,

Mass spectrum showing relative intensity (%) versus mass-to-charge ratio ( $m/z$ ). The base peak is at  $m/z$  4261.4517. Other significant peaks are labeled with their  $m/z$  values.

$m/z$	Relative Intensity (%)
1592.8272	~15
1636.9216	~10
1628.6636	~10
2669.0690	~55
3182.2066	~35
3335.2698	~35
3605.3129	~45
3742.3129	~45
4042.4503	~75
4261.4517	100
4919.6312	~90
5139.6153	~85
5796.7738	~75
6015.7414	~80
6892.8129	~75
7415.9522	~70
8073.1435	~80
8292.7854	~75
8967.3216	~75
9607.3216	~75
10261.8137	~70
10923.4707	~70
11141.8126	~65
11580.5895	~60
11482.5873	~55
12138.9354	~55
13553.8426	~55
13772.2743	~50
14867.5865	~45
16099.8931	~35
17854.8882	~25
19517.1157	~20

[illegible]

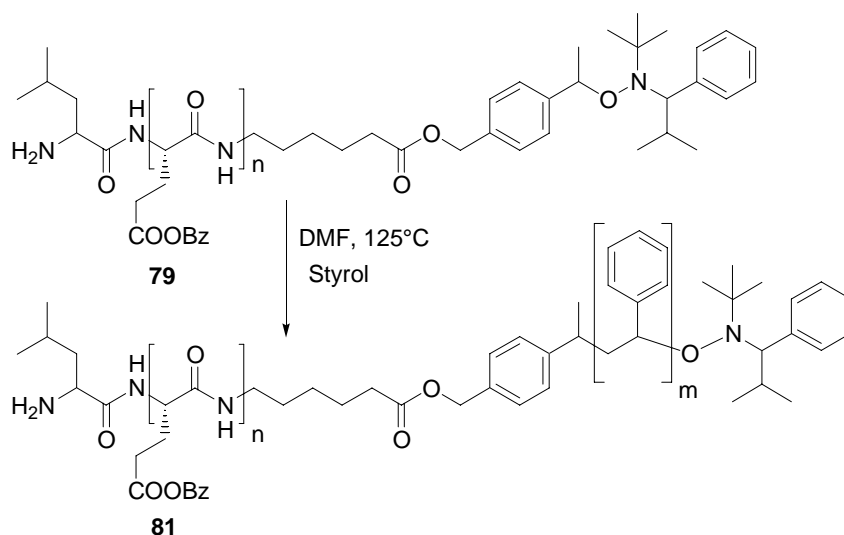
**Abbildung 7-14:** Auszug aus dem Maldi-ToF Spektrum von PBLG-NMP 2.

### 7.3 Ergebnisse und Diskussion der NMP mit PBLG-Makroinitiator

Styrol ist als Monomer für die NMP gut geeignet und die Polymerisationsbedingungen für dieses Monomer sind bereits gut untersucht.<sup>[27]</sup> Daher ist es als Monomer für die Synthese des Knäuel-Blocks des Blockcopolymers geeignet. Als Makroinitiator wurden zwei verschiedene PBLGs eingesetzt, die sich durch einen Spacer zwischen dem Polymer und der Nitroxid-Endgruppe unterscheiden (PBLG-NMP 1 und PBLG-NMP 2, vgl. Kapitel 7.2). Die NMP von Styrol mit Makroinitiator wird in Lösung durchgeführt, um eine vollständige Löslichkeit des Makroinitiators zu gewährleisten. Als Lösungsmittel wird abs. DMF verwendet, da es ein gutes Lösungsmittel für PBLG darstellt und bereits in der NMP eingesetzt worden ist.<sup>[127]</sup>

#### 7.3.1 NMP von Styrol mit PBLG-NMP 1 als Makroinitiator

Die NMP von Styrol wurde mit PBLG-Makroinitiator mit Spacer (PBLG-NMP 1) bei 125°C unter Inertgasatmosphäre durchgeführt (Abbildung 7-15).<sup>[127]</sup> Die Ergebnisse der Polymerisationen sind in Tabelle 7-2 zusammengefasst.



**Abbildung 7-15:** NMP von Styrol mit PBLG Makroinitiator **79** (PBLG-NMP 1).

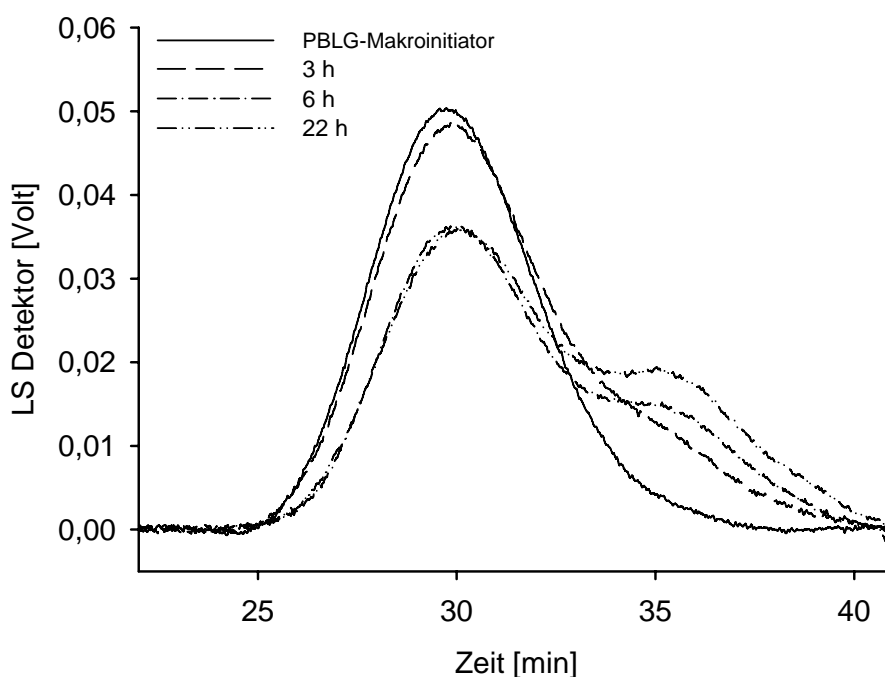
**Tabelle 7-2:** Ergebnisse der NMP von Styrol mit PBLG-NMP 1 **79** als Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	$M_{n\ (exp.)}$ (PBLG) [g/mol]	$M_{n\ (theor.)}^a$ (PS) [g/mol]	$M_{n\ (exp.)}$ (PS) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Zeit</i>	<i>Umsatz</i>
NMP-1	42 000	85 000	108 000	1.20	23 h	-
NMP-2	42 000	88 000	88 000	1.20	23 h	70 %

<sup>a</sup> berechnet mit 100% Umsatz

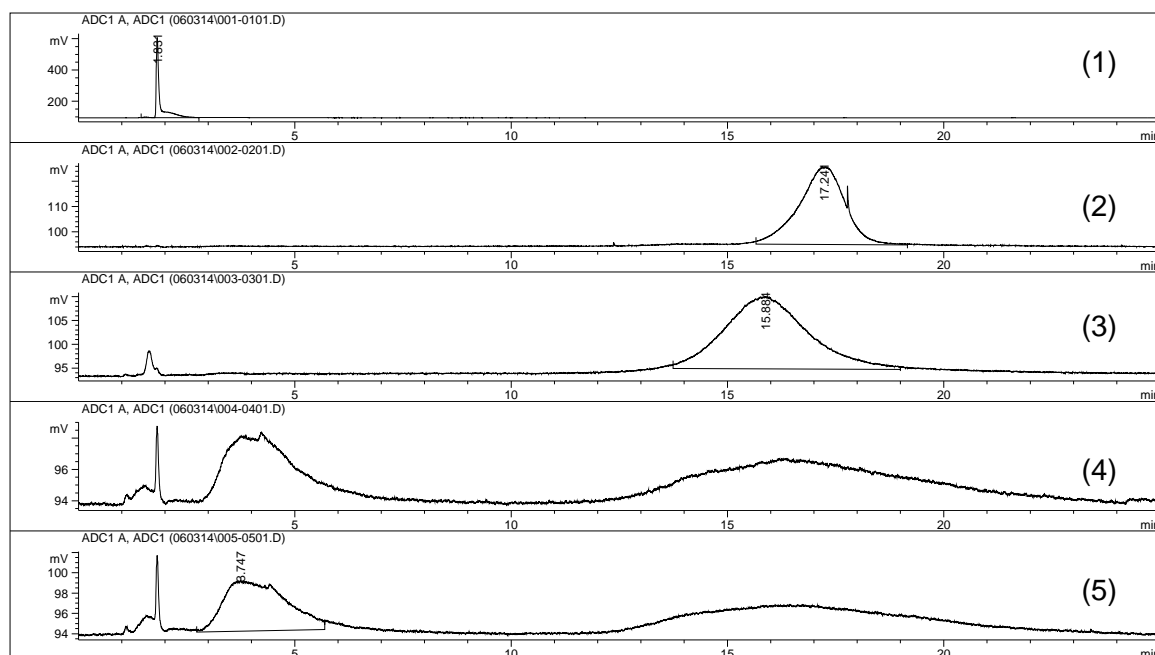
Für das PBLG-*b*-PS Blockcopolymer (NMP-1) wurde ein Molekulargewicht  $M_{n\ (exp.)}$  von 150 000 g/mol nach 23 Stunden Polymerisationszeit erreicht, für den PS-Block beträgt das Molekulargewicht damit  $M_n = 108\ 000$  g/mol. Über das Monomer-Initiator-Verhältnis wurde ein theoretisches Molekulargewicht  $M_{n\ (theor.)}$  von 85 000 g/mol für den PS-Block eingestellt (bei 100 % Umsatz). Das experimentell bestimmte Molekulargewicht  $M_{n\ (exp.)}$  ist deutlich höher als berechnet, was auf eine geringere Effizienz des Makroinitiators schließen lässt. In einer weiteren NMP (NMP-2) mit demselben Makroinitiator (PBLG-NMP 1) wurde bei 100 % Umsatz ein Molekulargewicht für den PS-Block von 88 000 g/mol eingestellt. Nach 23 Stunden Polymerisationszeit wurde ein Umsatz von ca. 70 % erreicht, dies entspricht einem theoretisch eingestellten Molekulargewicht von  $M_n = 61\ 600$  g/mol. Das experimentell bestimmte Molekulargewicht beträgt 130 000 g/mol, der PS-Block hat damit ein Molekulargewicht von 88 000 g/mol. Auch hier wurde wieder ein höheres Molekulargewicht erhalten. Dies bestätigt die geringere Effizienz des Makroinitiators. Die Polydispersitäten liegen mit 1.20 bei beiden Blockcopolymeren im Bereich kontrollierter Polymerisationen.

Beide PBLG-*b*-PS Blockcopolymere zeigen im GPC-Chromatogramm eine Schulter im niederen Molekulargewichtsbereich, die auf PS-Homopolymer hindeutet. PS-Homopolymer kann aufgrund der Autopolymerisation von Styrol während der Polymerisation gebildet werden. In Abbildung 7-16 ist die Zunahme der Schulter während der Polymerisation NMP 2 zu sehen.



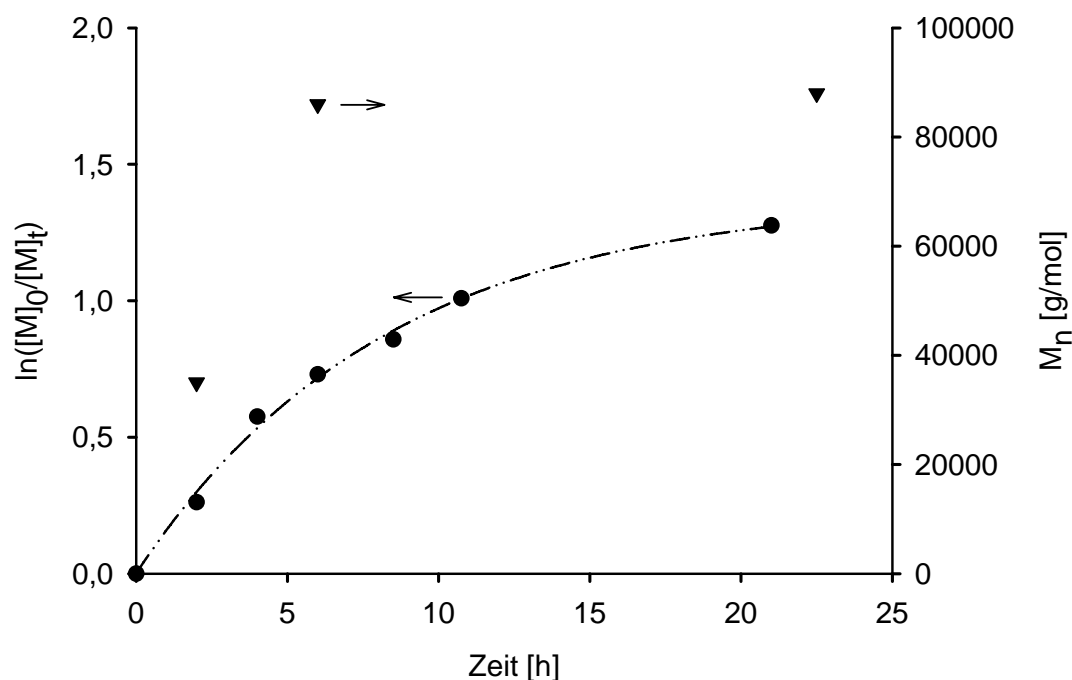
**Abbildung 7-16:** GPC-Chromatogramm des PBLG-*b*-PS Blockcopolymers (NMP 2), hergestellt mit PBLG-NMP 1 Makroinitiator.

Durch „Gradient Polymer Elution“ Chromatographie (GPEC) wurde bestätigt, dass sich in der Probe neben dem PBLG-*b*-PS Blockcopolymer auch PS-Homopolymer befindet. In Abbildung 7-17 sind die aufgenommenen Chromatogramme der durchgeführten Polymerisationen (NMP 1 und NMP 2) vergleichend mit PS-Homopolymer (1) und PBLG-Homopolymer (2) dargestellt. In den beiden Chromatogrammen der PS-*b*-PMMA Blockcopolymeren (NMP-1 (4) und NMP-2 (5)) können die drei Peaks sowohl PS-Homopolymer (linker Peak) als auch PBLG-Homopolymer (rechter Peak) zugeordnet werden, während der mittlere Peak zu dem entsprechenden PS-*b*-PMMA Blockcopolymer gehört. Demnach ist während der NMP PS-Homopolymer entstanden und der PBLG-Makroinitiator scheint außerdem nicht vollständig initiiert zu haben.



**Abbildung 7-17:** GPEC-Messungen von (1) PS-Homopolymer  $M_n=8\,500$  g/mol, (2) PBLG-Homopolymer  $M_n=4\,000$  g/mol, (3) Gemisch aus PS-/PBLG-Homopolymer, (4) NMP-1, (5) NMP-2.

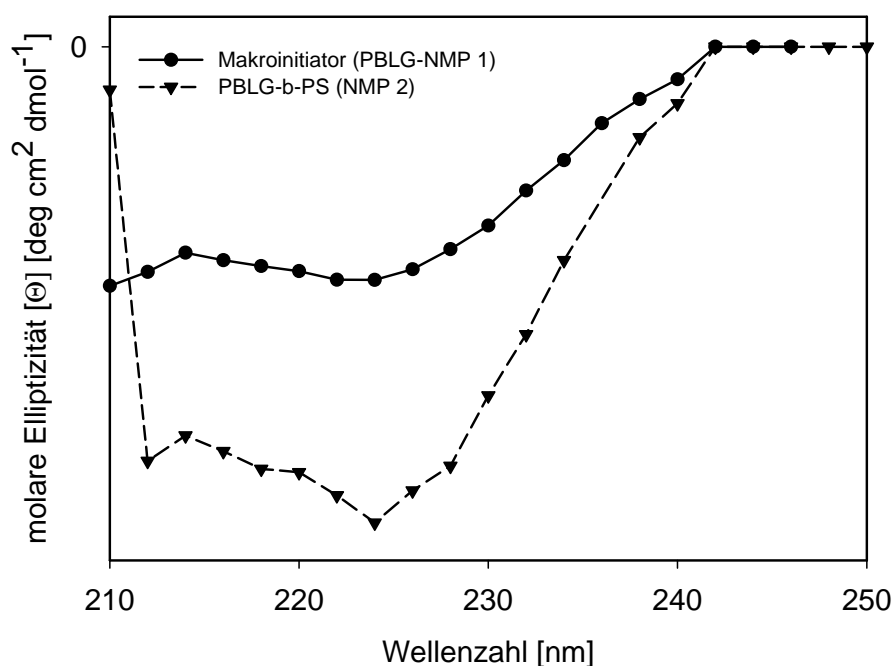
Der Monomerumsatz während der Polymerisation wurde bei NMP-2 mittels Gaschromatographie kontrolliert. Hierzu wurden von der Polymerisationslösung ca. alle 2 Stunden Proben entnommen, im Gaschromatographen vermessen und so der Restmonomergehalt in der Polymerisationslösung bestimmt. In Abbildung 7-18 ist der  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit aufgetragen. In den ersten sechs Stunden verläuft die Polymerisation annähernd kontrolliert, danach kommt es aber zu einer Verlangsamung mit einem Umsatz von ca. 70 % nach 22 Stunden. Die Abweichung von dem idealen linearen Verlauf kann auf Nebenreaktionen zurückgeführt werden wie z. B. die Autopolymerisation von Styrol. Ebenso kann auch das Lösungsmittel, das in der NMP eingesetzt wurde, einen großen Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen schlafender und aktiver Spezies ausüben. Bei Verschiebung des Gleichgewichtes zur aktiven Spezies werden Abbruchreaktionen begünstigt. Das Molekulargewicht des Blockcopolymers steigt in den ersten sechs Stunden stark an, danach bleibt es konstant, obwohl noch weiteres Monomer verbraucht wurde (Abbildung 7-18). Da auch die Schulter im GPC-Chromatogramm (Abbildung 7-16) mit der Zeit zunimmt, ist dies ebenfalls ein Hinweis für PS-Homopolymer. Um die Entstehung von PS-Homopolymer zu verhindern, sollte die Polymerisation nach sechs Stunden abgebrochen werden, was aber zu sehr geringen Umsätzen führt. Durch Variationen am Initiator könnte der Einfluss von diesem auf die Autopolymerisation festgestellt werden und diese unter Umständen verhindert werden.



**Abbildung 7-18:** NMP von Styrol (NMP 2) mit PBLG-Makroinitiator (PBLG-NMP 1): Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit (•) und Molekulargewicht  $M_{n(\text{exp.})}$  gegen die Zeit des PBLG-*b*-PS Blockcopolymers (▼).

Sowohl von dem PBLG-Makroinitiator (PBLG-NMP 1) als auch von dem entsprechenden PS-*b*-PMMA Blockcopolymer (NMP 2) wurden CD-Spektren in einer THF-Lösung aufgenommen, um die Sekundärstruktur dieser zu bestimmen (Abbildung 7-19). Der PS-Block ist optisch nicht aktiv und somit kann anhand der CD-Messung auch die Sekundärstruktur des Peptidblocks im Blockcopolymer bestimmt werden. Die Spektren beider Polymere weisen bei einer Wellenzahl von 210 bzw. 212 nm und von 224 nm ein negatives Minimum auf. Unter 210 nm konnte die Messung nicht durchgeführt werden, da die Absorption des THFs in diesem Bereich zu groß ist. Der Verlauf der CD-Spektren im Bereich von 210 nm bis 240 nm ist charakteristisch für eine  $\alpha$ -Helix vgl. Kapitel 6.5), so dass dies auf eine helicale Struktur des Peptidblockes beider Polymerproben hinweist.

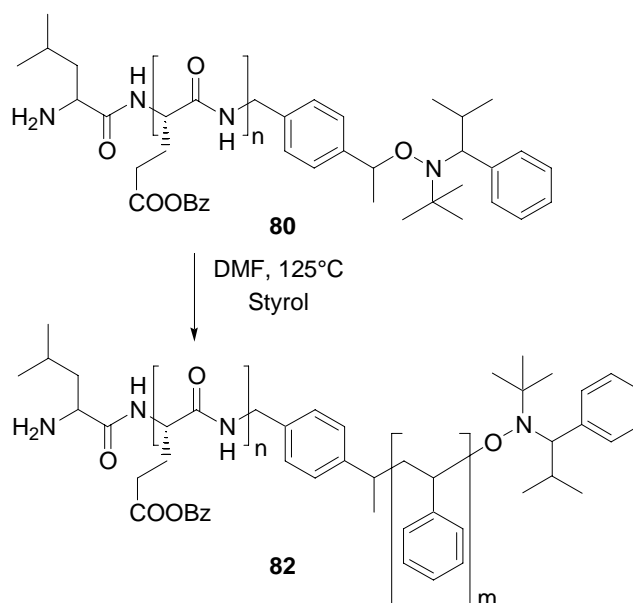




**Abbildung 7-19:** CD-Spektren des PBLG-Makroinitiators (PBLG-NMP 1) und des PS-b-PBLG-Blockcopolymers (NMP 2), gemessen in THF-Lösung.

### 7.3.2 NMP von Styrol mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator

Als weiterer Makroinitiator wurde PBLG-NMP 2 in der NMP eingesetzt (Abbildung 7-20), der als Verbindung zur NMP-Endgruppe nur eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe trägt (Makroinitiator ohne Spacer). Durch diese kurze Verbindung im Makroinitiator können sich sowohl das Lösungsverhalten von diesem als auch der Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen schlafender und aktiver Spezies während der Polymerisation ändern. Die Polymerisation wurde ebenfalls in abs. DMF bei  $125^\circ\text{C}$  durchgeführt, die Ergebnisse sind in Tabelle 7-3 zusammengestellt.



**Abbildung 7-20:** NMP von Styrol mit PBLG-NMP 2 **80** als Makroinitiator.

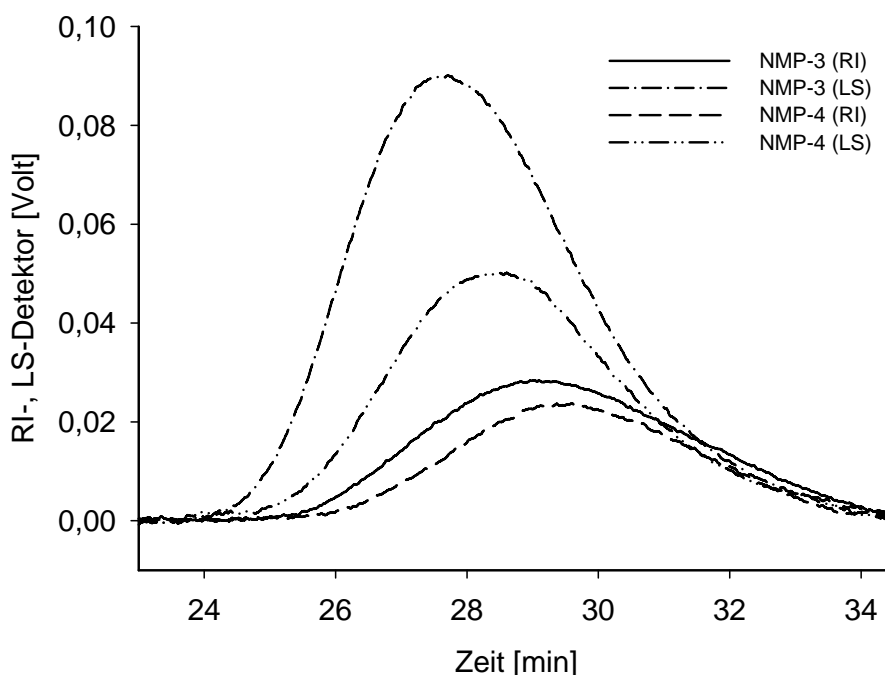
**Tabelle 7-3:** NMP von Styrol mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	<i>M<sub>n</sub> (exp.)</i> <i>(PBLG)</i> <i>[g/mol]</i>	<i>M<sub>n</sub> (theor)</i> <i>(PS)</i> <i>[g/mol]</i>	<i>M<sub>n</sub> (theor)*U</i> <i>(PS)</i> <i>[g/mol]</i>	<i>M<sub>n</sub> (exp.)</i> <i>(PS)</i> <i>[g/mol]</i>	<i>PD</i>	<i>Zeit</i>	<i>Umsatz</i>
NMP-3	23 000	100 000	46 000	50 000	1.50	16 h	46 %*
NMP-4	23 000	75 000	55 500	40 000	1.21	28 h	74 %

\* Der Umsatz wurde gravimetrisch ermittelt.

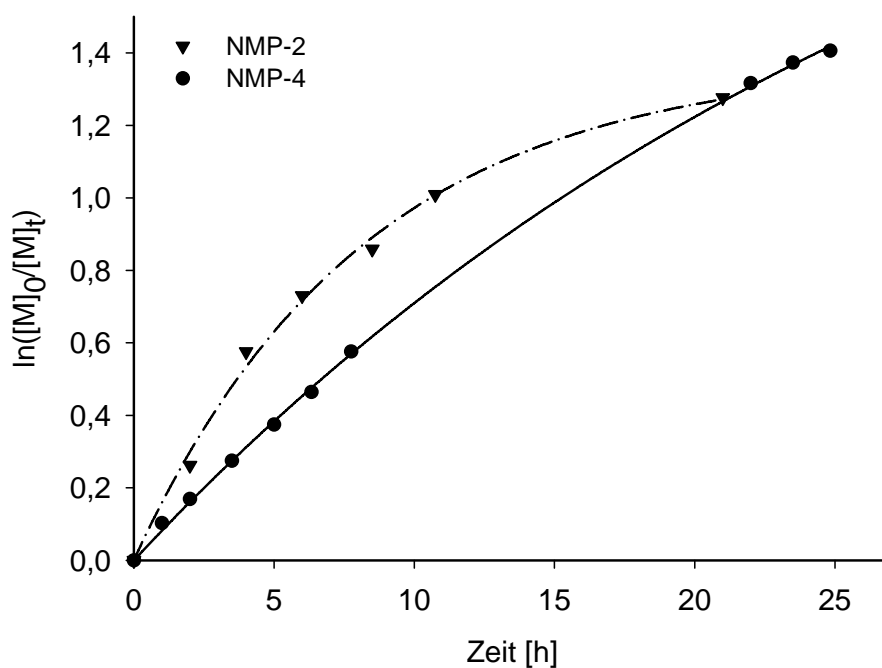
Mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator wurden ebenfalls zwei Nitroxid vermittelte Polymerisationen mit Styrol als Monomer durchgeführt. Für das Blockcopolymer NMP-3 wurde ein Molekulargewicht bei 100 % Umsatz von 100 000 g/mol eingestellt. Der Umsatz betrug nach 16 h Polymerisationszeit 46 % (gravimetrische Bestimmung), das experimentell bestimmte Molekulargewicht von  $M_n = 50\,000$  g/mol entspricht damit sehr gut dem theoretisch berechneten. Auch die Polydispersität ( $PD = 1.50$ ) ist für eine kontrollierte Polymerisation akzeptabel. In der NMP-4 mit demselben Makroinitiator wurden der Umsatz und der Monomerverbrauch während der Reaktion mittels Gaschromatographie ermittelt. Nach 28 Stunden wurde ein Umsatz von 74 % erreicht, das experimentell bestimmte Molekulargewicht von  $M_{n(\text{exp})} = 40\,000$  g/mol liegt knapp unter dem eingestellten Molekulargewicht von  $M_{n(\text{theor.})} = 55\,500$  g/mol. Die Polydispersität des Blockcopolymers ist mit 1.21 im Bereich einer kontrollierten Polymerisation. Die Molekulargewichtsverteilung der Blockcopolymere NMP-3 und NMP-4 (GPC-Chromatogramm, Abbildung 7-21) sind

monomodal und es sind keine Schultern oder weitere Peaks vorhanden, die auf PS-Homopolymer oder nicht umgesetzten Makroinitiator hindeuten. Eine Autopolymerisation kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, da das Signal des Blockcopolymers das Signal eines möglichen Homopolymers überlagern kann.



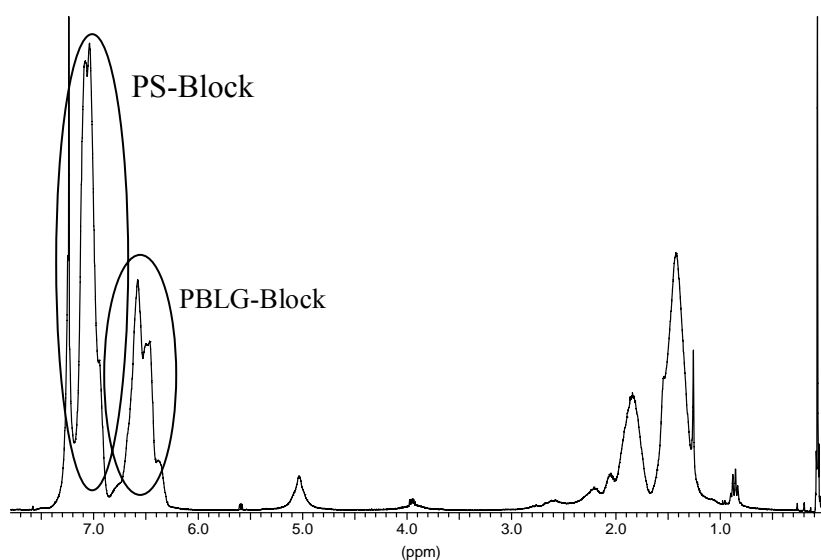
**Abbildung 7-21:** GPC-Chromatogramm der NMP (NMP-3 und 4) von Styrol mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator.

Untersuchungen zum Kinetikverlauf wurden durch die Monomerumsatzbestimmung per GC durchgeführt (NMP-4), um zu überprüfen, ob es durch den Initiator PBLG-NMP-2 ebenfalls zu einem frühen Abbruch der Polymerisation kommt. In Abbildung 7-22 ist der Verlauf der Polymerisation mit dem zweiten Makroinitiator dargestellt. In den ersten Stunden ist der Verlauf linear, danach weicht er leicht von einem idealen linearen Verlauf ab. Im Vergleich zu dem Verlauf der NMP mit PBLG-NMP 1 als Makroinitiator (NMP-2) ist diese Abweichung aber nicht so gravierend und der Verlauf von NMP-4 entspricht eher der einer kontrollierten radikalischen Polymerisation. Die Kinetikuntersuchung der NMP mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator sollte über eine längere Polymerisationszeit mit mehr Messpunkten wiederholt werden, damit der Verlauf über einen größeren Zeitraum und bis zu höheren Umsätzen bestimmt werden kann. Durch Variation der eingesetzten Lösungsmittelmenge sollte auch der Einfluss des Lösungsmittels auf die Kinetik untersucht werden.



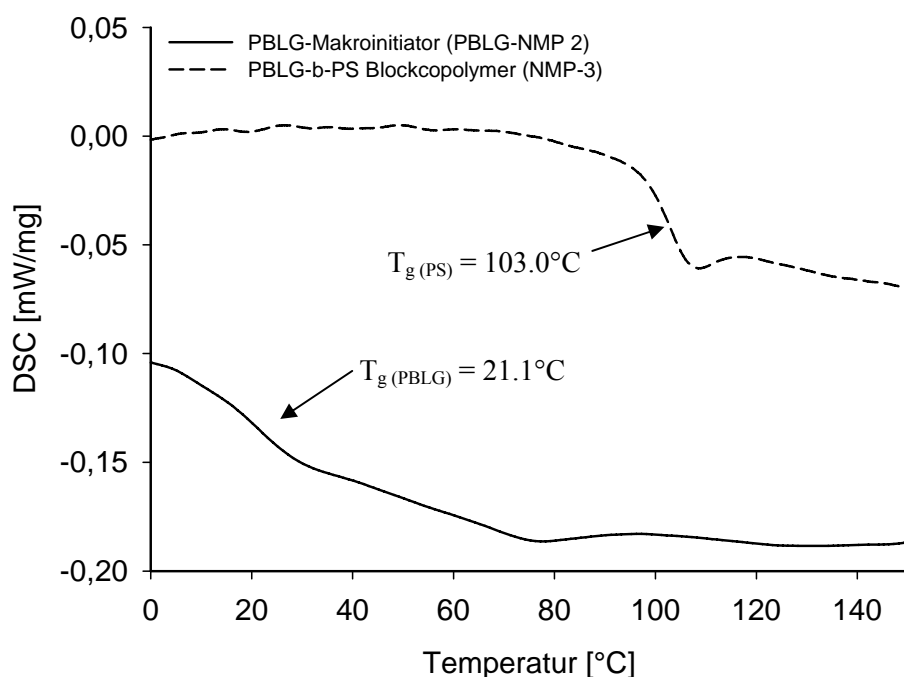
**Abbildung 7-22:** Kinetik der NMP-4 von Styrol mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator im Vergleich zur Kinetik der NMP 2 mit PBLG-NMP 1 als Makroinitiator.

Im NMR-Spektrum des PBLG-*b*-PS-Blockcopolymers sind die Signale beider Blöcke vorhanden. Im Bereich von 6 bis 8 ppm sind die Signale der Benzylgruppen des PBLGs und des PS-Blocks getrennt voneinander sehr gut zu erkennen.



**Abbildung 7-23:** NMR-Spektrum des PBLG-*b*-PS Blockcopolymers (NMP-4).

In DSC-Messungen des PBLG-*b*-PS-Blockcopolymers (Abbildung 7-24) ist der Glasübergang des PS-Blocks (50 000 g/mol) bei einer Glastemperatur von  $T_g = 103.0^\circ\text{C}$  zu erkennen, der Glasübergang des PBLG-Blocks ist allerdings nicht mehr zu sehen. Zum Vergleich ist auch die DSC-Kurve des PBLG-Makroinitiators mit einem Glasübergang des PBLGs bei einer Glastemperatur von  $T_g = 21.1^\circ\text{C}$  gezeigt. Weitere DSC-Messungen von PBLG-*b*-PS-Blockcopolymeren mit unterschiedlichen Blocklängen sollten durchgeführt werden, um zu klären, warum der Glasübergang des PBLGs im DSC-Diagramm des Blockcopolymers nicht zu sehen ist.



**Abbildung 7-24:** DSC-Diagramm (3. Heizkurve/Heizrate 10K/min) des PBLG-*b*-PS-Blockcopolymers (NMP-3) und des entsprechenden PBLG-Makroinitiators (PBLG-NMP 2).

## 7.4 Zusammenfassung - Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP

Es wurden zwei verschiedene difunktionelle Initiatoren zur Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP (Ni-NMP 1 und 2) hergestellt, die aufgrund ihrer strukturellen Unterschiede (Spacer zwischen den beiden initiiierenden Gruppen) unterschiedliche Eigenschaften aufweisen, die sich bereits in der Synthese bemerkbar machten. Der Einsatz als Initiator zur Herstellung der PBLG-Makroinitiatoren (PBLG-NMP 1 und 2) war mit beiden difunktionellen Initiatoren erfolgreich. Unterschiede in der Effizienz des Initiators konnten bisher noch nicht festgestellt werden, hierfür müssen noch weitere Versuche mit Bestimmung des Umsatzes durchgeführt werden. Der Einsatz der PBLG-Makroinitiatoren in der NMP von Styrol zeigt dagegen deutliche Unterschiede. In der NMP mit PBLG-NMP 1 wurden PS-Blöcke mit deutlich zu hohem Molekulargewicht erhalten und zum anderen fand eine Autopolymerisation von Styrol statt. Mit PBLG-NMP 2 als Makroinitiator wurden die eingestellten Molekulargewichte der PS-Blöcke erreicht, die Molekulargewichtsverteilungen sind monomodal und die Kinetik der Polymerisation zeigt einen annähernd linearen Verlauf. Der difunktionelle NCA-NMP Initiator ohne Spacer ist für die Kombination der NCA-Polymerisation mit der Nitroxid vermittelten Polymerisation als kontrollierte Polymerisationsmethode besser geeignet. Weitere Untersuchungen zur Herstellung der polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere mit dieser Methode sollten mit dem difunktionellen Initiator ohne Spacer erfolgen.

## 8 Kombination der NCA-Polymerisation mit der „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ Polymerisation

Eine weitere Methode zur kontrollierten radikalischen Polymerisation ist die „Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer“ (RAFT) Polymerisation, bei der es sich um eine neuere Polymerisationsmethode handelt. Mittels RAFT-Polymerisation können eine Vielzahl an Monomerklassen unter ähnlichen Bedingungen wie in der freien radikalischen Polymerisation polymerisiert werden (vgl. Kapitel 4.4.3).<sup>[28]</sup> Da diese Polymerisationstechnik ebenso wie die NMP ohne Metallkatalysator auskommt, ist sie für die Anwendung im medizinischen Bereich sehr interessant. Allerdings sind bei dieser Methode viele mechanistische Details noch nicht geklärt und werden in der Literatur kontrovers diskutiert.<sup>[102, 104, 105]</sup>

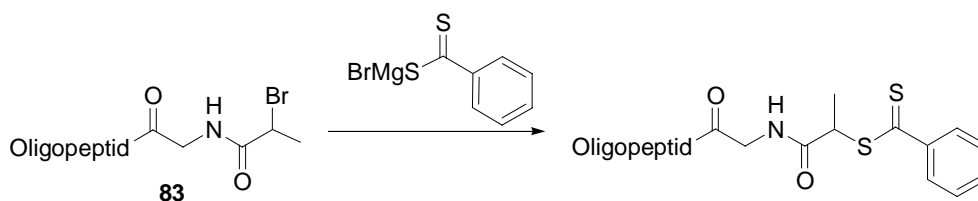
Da die RAFT-Polymerisation aufgrund der Vielzahl an polymerisierbaren Monomeren und der milden Polymerisationsbedingungen eine Alternative zur ATRP und zur NMP darstellt, soll auch die RAFT-Polymerisation mit der NCA-Polymerisation zur Herstellung von polypeptidhaltigen Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymeren kombiniert werden. In der RAFT-Polymerisation wird als Kettentransferreagenz zumeist ein Dithioester verwendet. Eine Einführung einer primären Amingruppe, die entweder direkt in der amininitiierten NCA-Polymerisation oder nach entsprechender Modifizierung in der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation eingesetzt werden kann, ist nicht möglich. Dithioester-Verbindungen sind bei Anwesenheit einer Amingruppe nicht stabil. Für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation muss die benötigte Alloc-Gruppe daher auf einem anderen Weg in das RAFT-Reagenz eingeführt werden. Ein störender Einfluss der RAFT-Gruppe auf die NCA-Polymerisation ist aber möglich und auch die Stabilität der RAFT-Gruppe während der NCA-Polymerisation ist fraglich. Wird zuerst die RAFT-Polymerisation durchgeführt, ist ein Einfluss des Nickel-Komplexes nicht ausgeschlossen. Aufgrund des RAFT-Mechanismus wird außerdem unfunktionalisiertes Homopolymer gebildet, so dass eine anschließende Auftrennung erforderlich wird.

Eine andere Möglichkeit ist die Modifizierung eines PBLGs mit einem RAFT-Reagenz und anschließender RAFT-Polymerisation. Allerdings entspricht dieser Weg nicht dem Konzept des difunktionellen Initiators, zwei kontrollierte Polymerisationen ohne Endgruppenmodifizierung miteinander zu verknüpfen. Dies ist zunächst aber eine Möglichkeit um

festzustellen, ob die RAFT-Polymerisation mit einem PBLG-RAFT-Reagenz durchgeführt werden kann und ob ein Einfluss des PBLGs auf die Polymerisation zu beobachten ist. Sollte die RAFT-Polymerisation in Anwesenheit des PBLG durchgeführt werden können, kann die Entwicklung eines difunktionellen Initiators erfolgen.

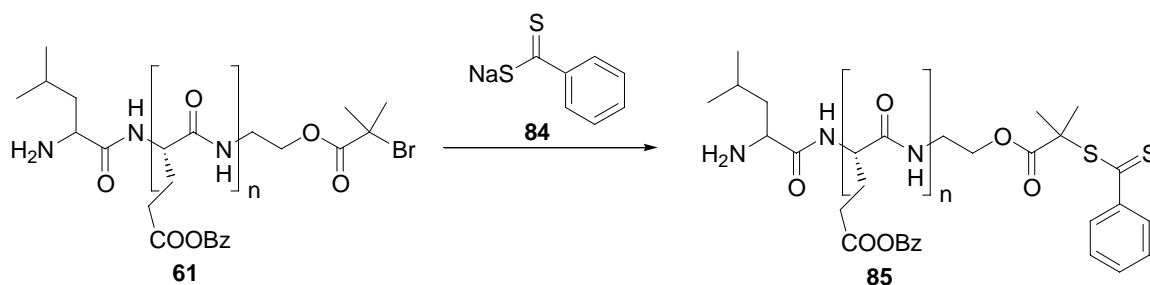
## 8.1 Modifizierung von PBLG zu einem polymeren RAFT-Reagenz

Für die RAFT-Polymerisation mit PBLG-RAFT-Reagenz muss PBLG mit einer Dithioendgruppe modifiziert werden. Für die Einführung einer Dithioestergruppe an einem Oligopeptid **83** beschreiben BÖRNER et al.<sup>[129]</sup> die erfolgreiche Umsetzung einer ATRP-Endgruppe an einem Oligopeptid mit einem RAFT-Reagenz (Abbildung 8-1).



**Abbildung 8-1:** Umsetzung der ATRP-Gruppe eines Oligopeptids in eine RAFT-Transfergruppe.<sup>[129]</sup>

Analog zu der Methode von BÖRNER et al.<sup>[129]</sup> kann bereits für die ATRP hergestellter PBLG-Makroinitiator **61** (vgl. Kapitel 6.3) ebenfalls zu einem RAFT-Reagenz **85** umgesetzt werden (Abbildung 8-2). Hierfür wird Natriumdithiobezoat **84** mit der  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylestergruppe des PBLGs **61** umgesetzt.

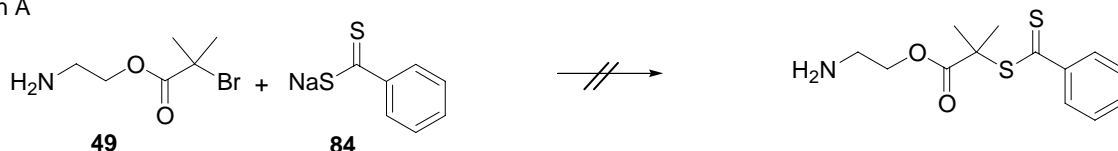


**Abbildung 8-2:** Schema zur modifizierten Umsetzung der ATRP-Gruppe eines PBLG-Makroinitiators **61** in eine RAFT-Transfergruppe.

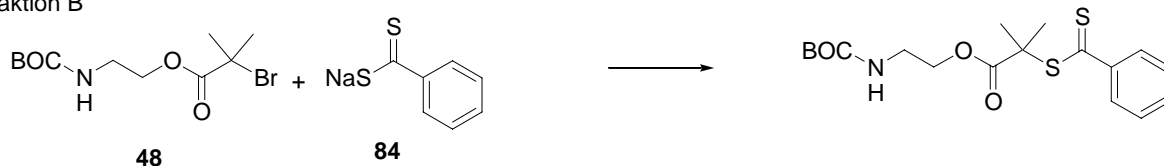


Modellreaktionen (siehe Abbildung 8-1) zeigen, dass die Aminendgruppe am PBLG einen störenden Einfluss auf die Reaktion ausübt. Hierzu wurde  $\alpha$ -Bromisobuttersäureaminoethyl-ester **49** mit Natriumdithiobenzoat **84** umgesetzt (Abbildung 8-3 / Reaktion A). Wird die primäre Amingruppe mit einer BOC-Schutzgruppe versehen, kann die Umsetzung von Natriumdithiobenzoat **84** mit der  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe erfolgen (Abbildung 8-3 / Reaktion B). Bei einer Zugabe von unfunktionalisiertem PBLG **62** erfolgt dagegen keine Reaktion. (Abbildung 8-3 / Reaktion C). Die primäre Amingruppe hat demnach einen störenden Einfluss auf die Reaktion des Natriumdithiobenzoats **84** mit der  $\alpha$ -Bromisobuttersäuregruppe.

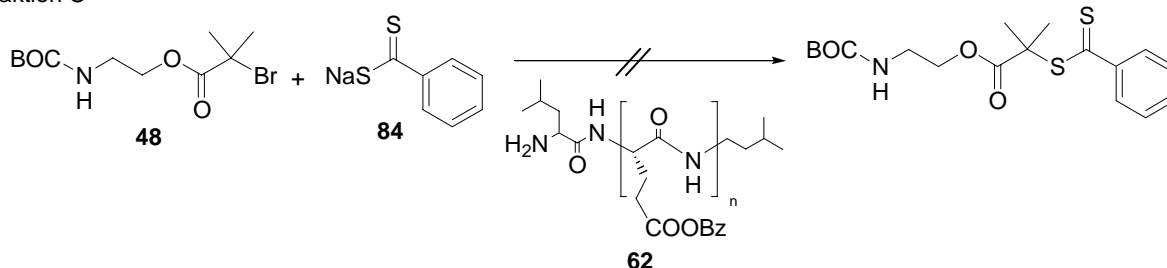
Reaktion A



Reaktion B

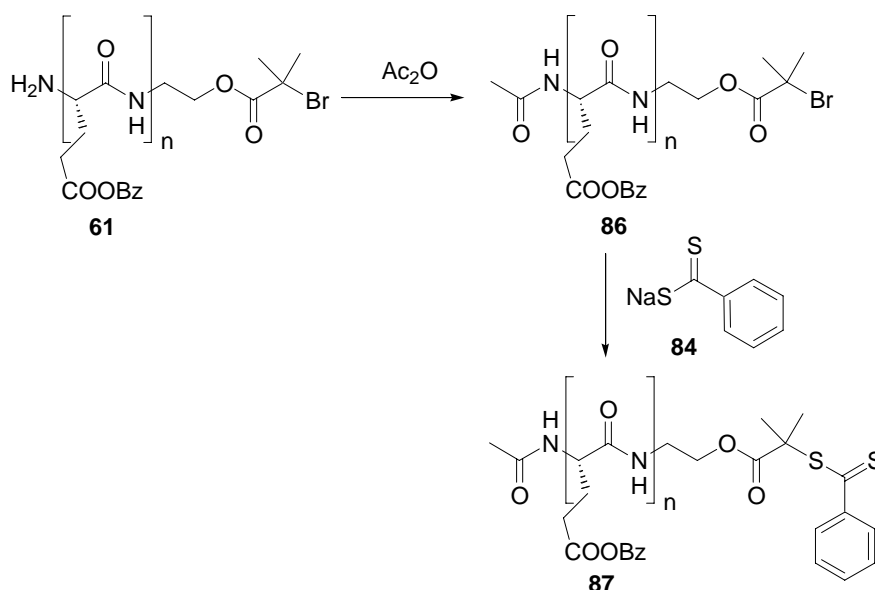


Reaktion C



**Abbildung 8-3:** Modellreaktionen zur Umsetzung der ATRP-Gruppe in ein RAFT-Transferreagenz.

Die Einführung einer Aminschutzgruppe in das Polypeptid ist daher vor der Umsetzung der ATRP-Gruppe zum RAFT-Reagenz notwendig. Primäre Amingruppen von Peptiden können durch eine Acetylgruppe geschützt werden,<sup>[130]</sup> wobei die Einführung der Schutzgruppe durch direkte Umsetzung des Polypeptides mit Essigsäureanhydrid erfolgt (Abbildung 8-4). Eine Bestätigung der Schutzgruppeneinführung über  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie konnte aufgrund des hohen Molekulargewichtes nicht erfolgen. Das geschützte PBLG **86** wurde anschließend mit Natriumdithiobenzoat **84** umgesetzt.



**Abbildung 8-4:** Umsetzung des PBLGs **61** in ein PBLG-Transferreagenz **87** für die RAFT-Polymerisation.

Die Einführung der RAFT-Gruppe mit vorheriger Einführung der Schutzgruppe wurde an zwei PBLG-Proben mit unterschiedlichen Molekulargewichten durchgeführt (Tabelle 8-1). Bei PBLG-RAFT 1 wurde in der Elementaranalyse Schwefel nachgewiesen. Dies ist ein Hinweis, dass die RAFT-Gruppe erfolgreich in das PBLG eingeführt wurde. Allerdings ist der Anteil geringer als berechnet, was an einer unvollständigen Umsetzung des PBLGs liegen kann. Bei PBLG-RAFT 2 wurde in der Elementaranalyse kein Schwefel nachgewiesen, allerdings liegt der theoretische Schwefelgehalt unter der Nachweisgrenze der Elementaranalyse. Über  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie als auch durch MALDI-ToF-Messungen konnte die Endgruppe nicht detektiert und die Umsetzung nicht kontrolliert werden. Eine Bestätigung für die erfolgreiche Endgruppenmodifizierung steht somit noch aus und muss in weiteren Untersuchungen erfolgen. Ein indirekter Beweis für eine erfolgreiche Umsetzung wäre eine erfolgreiche RAFT-Polymerisation mit dem PBLG-RAFT-Reagenz **87**.

**Tabelle 8-1:** Ergebnisse der Umsetzung von PBLG zum PBLG-RAFT-Transferreagenz **87**.

Nr.	$M_n$ (exp.)	N		C		H		S	
	(PBLG)	[%]		[%]		[%]		[%]	
	[g/mol]	theor.	exp.	theor.	exp.	theor.	exp.	theor.	exp.
PBLG-RAFT-1	3 200	6.57	6.60	63.46	62.16	5.45	5.97	2.01	0.92
PBLG-RAFT-2	25 000	6.73	6.74	63.64	65.52	6.32	5.98	0.27	n.n.

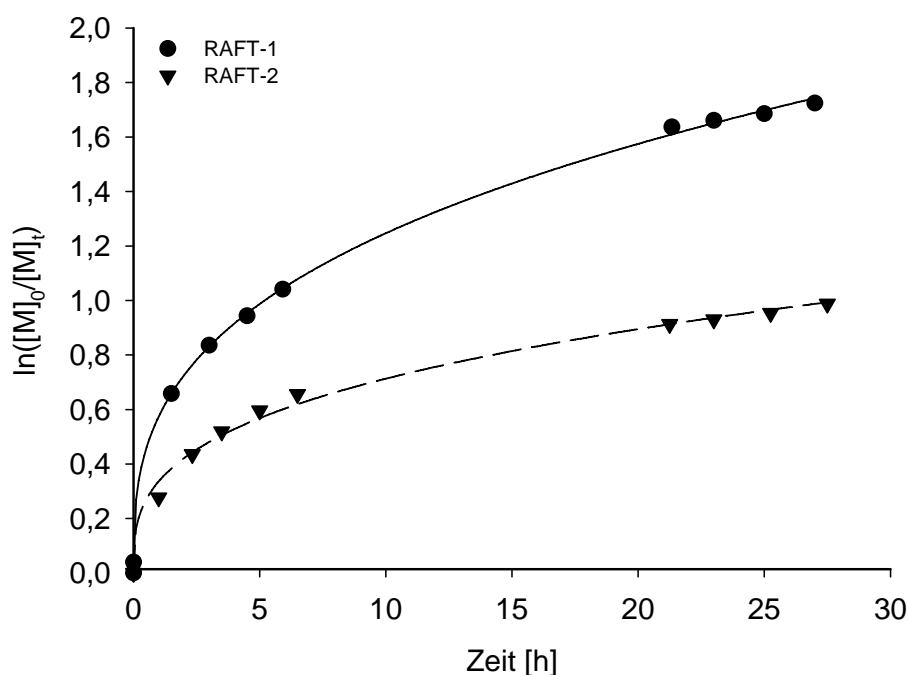
## 8.2 Ergebnisse und Diskussion der RAFT-Polymerisation mit PBLG-Makroinitiator

Als Monomer für die RAFT-Polymerisation wurde Styrol verwendet, da sich dieses Monomer bereits in der RAFT-Polymerisation als geeignet erwiesen hat. Die RAFT-Polymerisation wurde mit dem polymeren PBLG-RAFT-Reagenz **87** und AIBN als Initiator durchgeführt. Die Polymerisation wurde in Lösung durchgeführt, da das polymere PBLG-RAFT-Reagenz **87** nicht im Monomer löslich ist. Als Lösungsmittel wurde DMF eingesetzt, da es sich als Lösungsmittel für Polypeptide eignet und in der RAFT-Polymerisation bereits verwendet wurde.<sup>[129]</sup> Der Umsatz und die Kinetik der Polymerisation wurden über den Monomerverbrauch während der Polymerisation mittels GC bestimmt.

**Tabelle 8-2:** RAFT Polymerisation von Styrol mit PBLG-RAFT-Transferreagenz **87**.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) (PS) [g/mol]	$M_n$ ( <i>theor.</i> )* <i>U</i> (PS) [g/mol]	$M_n$ ( <i>exp.</i> ) (PS) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Zeit</i>	<i>Umsatz</i>
RAFT-1	25 000	80 000	64 800	-	-	27 h	81 %
RAFT-2	25 000	66 500	40 500	-	-	27 h	61 %

Bei der Polymerisation RAFT-1 wurde nach 27 Stunden Reaktionszeit ein Umsatz von 81 % erreicht. Die Polymerisationsmischung wurde für 30 Minuten bei 60°C gehalten, um einen vollständigen Initiatorzerfall zu gewährleisten.<sup>[131]</sup> Anschließend wurde bei 110°C polymerisiert. Die Polymerisationsgeschwindigkeit (Abbildung 8-5) ist am Anfang sehr schnell und wird mit der Zeit langsamer. Dies deutet auf das Auftreten von Nebenreaktionen hin. In den ersten 30 Minuten bei 60°C wurde wie erwartet kein Monomerumsatz festgestellt. Die Polymerisation RAFT-2 wurde direkt bei 110°C durchgeführt. Der Verlauf der Kinetik ist vergleichbar, allerdings wird ein deutlich geringerer Umsatz von 61 % erzielt.



**Abbildung 8-5:** Auftragung von  $\ln([M]_0/[M]_t)$  gegen die Zeit der RAFT-Polymerisationen (RAFT-1 und RAFT-2) mit PBLG-RAFT 2 als Transferreagenz.

In den  $^1\text{H}$ -NMR Spektren (ohne Abbildung) der PBLG-*b*-PS Blockcopolymeren sind Signale beider Blöcke zu sehen. Das Molekulargewicht und die Polydispersität konnten über die GPC nicht bestimmt werden, da die Molekulargewichtsverteilung nicht monomodal ist und vermutlich ein großer Anteil an PS-Homopolymer vorhanden ist. Das Homopolymer wird aufgrund des RAFT-Mechanismus gebildet. Ob zusätzlich eine Homopolymerisation ohne Mitwirken des PBLG-RAFT-Reagenzes stattgefunden hat, lässt sich mit den vorhandenen Daten nicht klären. Es müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob tatsächlich PBLG-*b*-PS Blockcopolymer gebildet wurde.

### 8.3 Zusammenfassung - Kombination der NCA-Polymerisation mit der RAFT-Polymerisation

Für die Kombination der NCA-Polymerisation mit der RAFT-Polymerisation zum Aufbau polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere wurde bisher noch kein difunktioneller Initiator entwickelt, da Dithioesterverbindungen in Verbindung mit Amingruppen nicht stabil sind. Zudem muss zunächst die Frage geklärt werden, ob die RAFT-Polymerisation durch PBLG-Makroinitiatoren initiiert werden kann. Hierfür wurde PBLG mit  $\alpha$ -Bromisobuttersäure als Endgruppe (ATRP-Endgruppe) mit Natriumdithioester zu einem PBLG-RAFT-Reagenz umgesetzt. Allerdings ist bisher kein endgültiger Nachweis der vollständigen Umsetzung zur Dithioesterendgruppe am PBLG erfolgt. Mit diesem PBLG-RAFT-Reagenz wurden zwei RAFT-Polymerisationen durchgeführt bei denen allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch eine freie radikalische Polymerisation von Styrol stattgefunden hat. Die kinetischen Untersuchungen lassen aber vermuten, dass die Polymerisation von dem PBLG-RAFT-Reagenz kontrolliert wurde.

## 9 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere über einen difunktionellen Initiator synthetisiert, indem zwei verschiedene kontrollierte Polymerisationstechniken miteinander verknüpft wurden. Für den Aufbau des Peptid-Stäbchens wurden ringöffnende Polymerisationen von *N*-Carboxyanhydriden und für den Knäuel-Block kontrollierte radikalische Polymerisationen von Vinylmonomeren eingesetzt. Das Polypeptid, in diesem Fall PBLG, wurde zum einen über die amininitiierte NCA-Polymerisation und zum anderen über die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation hergestellt. Mit der amininitiierten NCA-Polymerisation konnten allerdings nur bedingt definierte Homopolypeptide synthetisiert werden, da das Molekulargewicht nicht eingestellt werden konnte und zum Teil bimodale Verteilungen erhalten wurden. Mit der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation wurden dagegen Polymere mit einer monomodalen Verteilung und einer Polydispersität zwischen 1.2 und 1.4 erhalten. Lediglich das erreichte Molekulargewicht ist um ca. das dreifache höher als eingestellt, was auf Verunreinigungen im Katalysator und auf eine verringerte Katalysatoreffizienz zurückgeführt werden kann. Aber auch Verunreinigungen im Monomer und der damit verbundenen Zerstörung des Katalysators oder mechanistische Probleme könnten einen Einfluss haben.

Die Polypeptide wurden anschließend in einer kontrollierten radikalischen Polymerisation als Makroinitiatoren eingesetzt. Als erste wurde die ATRP ausgewählt, da diese eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweist und für viele verschiedene Monomerklassen geeignet ist. Zudem sind der Mechanismus und die Polymerisationsbedingungen vielfach beschrieben worden. Als Monomer wurde MMA mit Cu(I)Br/HMTETA als Katalysatorsystem eingesetzt. Als Lösungsmittel, das aufgrund der Verwendung des PBLGs als Makroinitiator nötig ist, hat sich DMF bewährt. Kinetische Untersuchungen haben einen linearen Zusammenhang zwischen  $\ln([M]_0/[M]_t)$  und der Zeit bei einem Lösungsmittelvolumen von 33 vol% ergeben. Allerdings ist die Polymerisation mit einer Dauer von ca. drei Tagen sehr langsam, was mit einem Einfluss des PBLGs auf die Polymerisation zusammenhängt. PBLG kann am Kupfer komplexieren und somit als Ligand fungieren und einen Einfluss auf das ATRP-Gleichgewicht ausüben. Die Übertragung des ATRP-Systems mit PBLG-Makroinitiator auf weitere Monomere (DMAEMA und *t*-BA) war bisher noch nicht erfolgreich und muss weiter untersucht werden. In CD-Messungen wurde die helicale Struktur

des PBLG-Makroinitiators und des PBLG-Blocks im Blockcopolymer nachgewiesen. XRD-Messungen und AFM-Aufnahmen zeigten, dass nach einer Behandlung der Proben mit Lösungsmitteldampf eine Organisation der Polymerketten stattfindet und die Peptidketten ausschließlich in der  $\alpha$ -Helix vorliegen und lamellenartige Strukturen ausbilden.

Die NMP wurde ebenfalls in der Kombination mit der NCA-Polymerisation eingesetzt. Es wurden zwei difunktionelle Initiatoren mit unterschiedlichem aliphatischen Spacer zwischen den beiden funktionellen Gruppen hergestellt. Ein möglichst kurzer Spacer hat sich sowohl in der Synthese des Initiators als auch in den anschließenden Polymerisationen als geeignet herausgestellt. PBLG wurde mit einer niedrigen Polydispersität und einer monomodalen Verteilung erhalten und anschließend in der NMP als Makroinitiator eingesetzt. Kinetische Untersuchungen ergaben auch hier eine annähernde lineare Abhängigkeit zwischen  $\ln([M]_0/[M]_t)$  und der Zeit. Für die Kombination der RAFT- mit der NCA-Polymerisation wurde ein PBLG-Makroinitiator mit ATRP-Endgruppe in ein RAFT-Transferreagenz umgesetzt. Es sollte getestet werden, ob eine RAFT-Polymerisation mit einem modifizierten PBLG initiiert werden kann. Allerdings konnte noch kein vollständiger Nachweis für die Umsetzung der Endgruppe am PBLG sowie einer erfolgreichen RAFT-Polymerisation erfolgen.

Im Vergleich dieser drei möglichen Kombinationen ist die ATRP als kontrollierte radikalische Polymerisation eine gute Methode, um verschieden Monomere mit verschiedenen funktionellen Gruppen zu polymerisieren und somit eine große Vielfalt an entsprechenden Blockcopolymeren zu erhalten. Allerdings müssen durch das Multikomponentensystem der ATRP für jedes Monomer das entsprechende Katalysatorsystem und die entsprechenden Polymerisationsbedingungen ermittelt werden. Gerade bei Verwendung eines Makroinitiators, durch den der Einsatz eines Lösungsmittels nötig wird und der einen Einfluss auf das Gleichgewicht ausüben kann, ist das Einstellen des Systems aufwändig. In der NMP dagegen wird nur ein Initiator eingesetzt und das verwendete System ist dadurch erheblich einfacher. Durch die Entwicklung der Alkoxyamine ist es auch mit dieser Polymerisationsmethode möglich, unterschiedliche Klassen an Monomeren zu polymerisieren. Allerdings ist die Initiatorsynthese aufwändig. Bei der Kombination der NCA- mit der RAFT-Polymerisation, mit der viele Monomere unter ähnlichen Bedingungen wie bei einer frei radikalischen Polymerisation polymerisiert werden können, ist die Entwicklung eines geeigneten difunktionellen Initiators nicht abgeschlossen. Dies zeigt aber auch, dass die Verbindung der benötigten funktionellen Gruppen problematisch ist.

## 10 Ausblick/Perspektiven

In dieser Arbeit wurden erfolgreich polypeptidhaltige Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere durch Kombination der NCA-Polymerisation mit kontrollierten radikalischen Polymerisationen über einen difunktionellen Initiator hergestellt. Für die Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP muss die Synthese des difunktionellen Initiators allerdings noch optimiert werden, so dass Verunreinigungen und eine damit verbundene geringere Effizienz vermieden werden. Hierfür können z. B. in der Herstellung des Amido-Amidat-Komplexes andere Liganden (Bipyridin anstatt 1,10-Phenanthrolin) verwendet werden. Außerdem muss geklärt werden, ob für die Abweichungen des Molekulargewichtes neben den Katalysatorverunreinigungen weitere Ursachen wie z. B. eine Verunreinigung des Monomers verantwortlich sind.

In der ATRP mit PBLG-Makroinitiator sollten weitere Liganden eingesetzt werden, die stärker am Kupfer komplexieren und eine höhere Polymerisationsgeschwindigkeit begünstigen. Auch sollte der Einfluss der Komplexierung des PBLGs am Kupfer und dessen Funktion als Ligand weiter untersucht werden, indem keine und nur sehr schwach komplexierende Liganden eingesetzt werden. Auch sollten weitere Monomere eingesetzt werden, um eine große Vielfalt verschiedener polypeptidhaltiger Stäbchen-Knäuel-Blockcopolymere zu ermöglichen. Hierfür müssen geeignete Polymerisationsbedingungen entwickelt werden. In der Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP sollten weitere difunktionelle Initiatoren hergestellt werden, um den Einfluss der Initiatorstruktur auf die jeweilige Polymerisation zu untersuchen. Auch hier ist die Verwendung von weiteren Monomeren denkbar. Die RAFT-Polymerisation wurde bisher mit einem modifizierten PBLG-RAFT-Transferreagenz durchgeführt, um zu testen, ob die RAFT-Polymerisation in Gegenwart von PBLG durchgeführt werden kann. Hierzu müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um eine erfolgreiche RAFT-Polymerisation zu bestätigen. Auch die Entwicklung eines geeigneten difunktionellen Initiators steht noch aus.

Für systematische strukturelle Untersuchungen sollte eine Reihe von Blockcopolymeren hergestellt werden, die sich sowohl in der Blocklänge des Peptids als auch in der Länge und Art des Knäuel-Blocks unterscheiden.



Bei der NMP ist es denkbar, die Reihenfolge der durchgeführten Polymerisationen zu vertauschen, so dass zuerst die NMP und anschließend die NCA-Polymerisation durchgeführt wird. Dies würde den universellen Charakter des difunktionellen Initiators unterstreichen. Hierfür müsste vorab geklärt werden, in wie weit der Nickel-Amido-Amidat-Komplex den Polymerisationsbedingungen der NMP standhält. Bei der Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP kann bei der Vertauschung der Polymerisationsreihenfolge der Nickel-Komplex unter Umständen auf die ATRP einwirken, da auch Nickel als Übergangsmetall in der ATRP eingesetzt wird. Insgesamt ist die Entwicklung einer so genannten „one-pot“-Synthese denkbar. Nach der Durchführung der ersten Polymerisation wird das Polymer nicht ausgefällt und aufgereinigt, sondern die zweite Polymerisation wird direkt im Anschluss durchgeführt. Da die NCA-Polymerisation bei Raumtemperatur durchgeführt wird, sollte das für die Kombination mit der NMP kein Problem sein, so dass die Polymerlösung nur auf die gewünschte Polymerisationstemperatur gebracht werden muss. Bei einer „one Pot“-Synthese in Kombination mit der ATRP muss allerdings mit einem Einfluss des Katalysatorsystems gerechnet werden, da sich die beiden Übergangsmetallkomplexe gegenseitig beeinflussen können.

## 11 Experimenteller Teil

### 11.1 Materialien

#### 11.1.1 Lösungsmittel

**Tabelle 11-1:** Verwendete Lösungsmittel.

<i>Lösungsmittel</i>	<i>Reinheitsgrad</i>
Aceton	techn.
Anisol	99%
Chloroform	techn.
Dichlormethan	techn.
Diethylether	techn.
Dimethylformamid (N, N-) (DMF)	99 %
Dimethylsulfoxid (DMSO)	99.7 %
Ethylacetat	p.a.
Hexan	techn.
Methanol	techn.
Petrolether (PE)	techn.
Tetrahydrofuran (THF)	techn.

Alle technischen Lösungsmittel wurden vor Verwendung oder Trocknung destilliert. THF und Diethylether wurden über Natrium und Benzophenon getrocknet und vor Verwendung frisch abdestilliert. PE wurde über Natrium getrocknet und ebenfalls direkt vor Gebrauch abdestilliert. DMF wurde über  $\text{CaH}_2$  ca. 16 h gerührt, bei 30 mbar (Siedepunkt 50-60°C) abdestilliert, mit der „freeze-pump-thaw“-Methode entgast und unter Inertgasatmosphäre bei -30°C gelagert. Zur Synthese der Nickelinitiatoren benötigtes abs. THF und abs. Diethylether wurden über Natrium/Benzophenon getrocknet, abdestilliert und mit der „freeze-pump-thaw“-Methode entgast und unter Inertgasatmosphäre gelagert.

## 11.1.2 Chemikalien

**Tabelle 11-2:** Verwendete Chemikalien.

<i>Reagenz</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Reinheitsgrad</i>
Allylchloroformiat	Fluka	> 97 %
Aluminiumoxid (Alox), basisch	ICN-Biochemical	-
Aluminiumoxid (Alox), neutral	Alfa Aesar	96 %
Aminoethanol, (2-)	Aldrich	99+ %
Azobisisobutyronitril, ( $\alpha$ , $\alpha'$ ) (AIBN)	Acros	98 %
Benzylalkohol	Jansen	99 %
Benzyl-L-glutamat, ( $\gamma$ -)	Fluka	> 99 %
Bipyridin	Fluka	> 99 %
Bis-(1,5-cyclooctadien)-nickel(0), Ni(COD) <sub>2</sub>	Alfa Aesar	98 %
BOC-Ethanolamin, (N-)	Fluka	98 %
Bromisobuttersäurebromid, ( $\alpha$ -)	Aldrich	98 %
Bromisobuttersäureethylester, ( $\alpha$ -)	Aldrich	98 %
Butylacrylat, ( <i>tert</i> -)	Aldrich	98 %
Dicyclohexylcarbodiimid, (N, N'-)	Acros	99 %
Dimethylaminoethylmethacrylat (DMAEMA)	Acros	99 %
Essigsäureanhydrid	n.n.	reinst.
Ethylendiamin	Aldrich	99 %
Glutaminsäure, (L-)	Fluka	99.5 %
Hexamethyltriethylentetraamin (HMTETA)	Aldrich	97 %
Hydroxysuccinimid, (N-)	Acros	98+ %
Kieselgel 60	CL	-
Kupfer(I)bromid	Fluka	98 %
Leucin, (L-)	Acros	99 %
Magnesiumsulfat, wasserfrei	n.n.	p.a.
Methacrylsäuremethylester (MMA)	Acros	99 %
Methylbutylamin, (3-) (Isoamylamin)	Aldrich	99 %
Natriumchlorid	n.n.	techn.
Natriumhydrogencarbonat	Fluka	p.a.
Natriumhydroxid	Riedel de Häen	98.5 %
Natriumsulfat	Roth	99 %
Pentamethyldiethylentriamin (PMDETA)	Fluka	99 %
Phenanthrolin (1, 10-)	Acros	99 %
Phosgen-Lösung in Toluol	Fluka	Purum, 20 %ig

<i>Reagenz</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Reinheitsgrad</i>
Pyridincarbaldehyd, (2-)	Aldrich	99 %
Salzsäure, konz.	Riedel de Häen	p.a.
Triethylamin	Acros	99 %
Trifluoressigsäure	Riedel	99 %

MMA und DMAEMA wurden über  $\text{CaH}_2$  ca. 16 h gerührt, anschließend bei 150 mbar bzw. 14 mbar destilliert und unter einer Stickstoffatmosphäre bei  $-30^\circ\text{C}$  gelagert. *tert*-Butylacrylat wurde über  $\text{CaH}_2$  ca. 16 h gerührt, anschließend bei 40 mbar destilliert und unter Stickstoff bei  $-30^\circ\text{C}$  gelagert. HMTETA und PMDETA wurden vor Gebrauch destilliert und unter Stickstoff bei  $7^\circ\text{C}$  gelagert. Triethylamin wurde über  $\text{CaH}_2$  getrocknet und anschließend abdestilliert. Kupfer(I)bromid wurde vor Gebrauch aus heißem Eisessig umkristallisiert, mit Ethanol gewaschen, im Vakuum getrocknet und unter Inertgasatmosphäre und Lichtabschluss aufbewahrt. Benzylalkohol wurde direkt vor Verwendung bei 7 mbar destilliert. Alle anderen Chemikalien wurden wie erhalten verwendet.

## 11.2 Monomersynthese

### 11.2.1 Darstellung von $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat ( $\gamma$ -BLG)

250 mL (2.410 mol) frisch destillierter Benzylalkohol werden in einem 500 mL Rundkolben mit 70.0 g (0.475 mol) L-Glutaminsäure versetzt, anschließend werden 70 mL (0.840 mol) konz. HCl zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren erhitzt, bis sich der Feststoff vollständig löst. Danach wird die Hitzequelle sofort entfernt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mindestens für 2 Stunden stehen gelassen.

Die entstandene Suspension wird in ca. 4.5 L Aceton gegeben und 10 – 20 min gerührt. Das Produkt fällt als Hydrochlorid aus, wird abfiltriert, mit frischem Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wird der Filtrerrückstand in 500 mL dest. Wasser aufgelöst. Die Lösung hat einen pH-Wert von 1-2. Unter starkem Rühren werden kleine Portionen von Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt bis die Lösung einen pH-Wert von 7 hat. Der entstandene weiße Feststoff wird abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert, bis ein Schmelzpunkt von über 172°C erreicht wird.

**Tabelle 11-3:** Ausbeuten und Schmelzpunkte von  $\gamma$ -BLG 4.

Nr.	Schmelzpunkt*	Ausbeute*
$\gamma$ -BLG-1	183.5°C	14 %
$\gamma$ -BLG-2	180.0°C	6 %
$\gamma$ -BLG-3	176.0°C	8 %

\* Literatur: Ausbeute 25 %<sup>[25]</sup>, Schmelzpunkt 174°C<sup>[111]</sup>

### 11.2.2 Synthese von $\gamma$ -Benzyl-L-glutamat-N-Carboxyanhydrid

In einem 100 mL Mehrhalskolben mit Rückflusskühler werden unter Stickstoffatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss im Stickstoffgegenstrom zu einer Suspension von 5.00 g (0.021 mol)  $\gamma$ -BLG in 50 mL trockenem THF 16 mL (0.030 mol) Phosgen-Toluol-Lösung (20% ig) gegeben. Die Reaktionslösung wird 90 min bei 65°C gerührt.

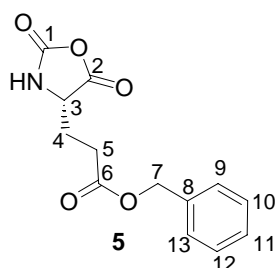
Die Reaktionsmischung wird nach Abkühlen in frisch getrockneten Petrolether gegeben und unter einer Stickstoffatmosphäre bei –25°C gelagert (mindestens über Nacht), wobei das Produkt ausfällt. Das Produkt, ein weißer Feststoff, wird noch kalt über eine Por 3 Fritte

abfiltriert, gründlich mit trockenem Petrolether gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und unter Vakuum bei -25°C gelagert.

**Tabelle 11-4:** Ausbeuten und Schmelzpunkte von  $\gamma$ -BLG-NCA 5.

Nr.	Schmelzpunkt*	Ausbeute	Nr.	Schmelzpunkt*	Ausbeute
NCA-1	96.5°C	-	NCA-13	93°C	96 %
NCA-2	94.0°C	92 %	NCA-14	91°C	-
NCA-3	95.5°C	89 %	NCA-15	91°C	92 %
NCA-4	95.9°C	89 %	NCA-16	-	73 %
NCA-5	-	-	NCA-17	93°C	78 %
NCA-6	-	-	NCA-18	92°C	95 %
NCA-7	91°C	90 %	NCA-19	91°C	95 %
NCA-8	92°C	93 %	NCA-20	91°C	93 %
NCA-9	92°C	85 %	NCA-21	92°C	97 %
NCA-10	93°C	93 %	NCA-22	91°C	99 %
NCA-11	92°C	97 %	NCA-23	93°C	91 %
NCA-12	92°C	98 %	NCA-24	-	91 %

\* Die Ermittlung des Schmelzpunktes erfolgte für NCA-1 bis NCA-4 mittels DSC, die Schmelzpunkte aller weiteren Ansätze wurden mit Hilfe eines Schmelzpunktbestimmungsgerätes ermittelt.



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 2.12 (m, 1H, H-4a), 2.28 (m, 1H, H-4b), 2.59 (t, 2H,  $^3J=6.9$  Hz, H-5), 4.38 (m, 1H, H-3), 5.14 (s, 2H, H-7), 6.65 (s, 1H, -NH-), 7.35 (m, 5H, H-9 – H-13).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 26.9 (C-4), 29.8 (C-5), 56.9 (C-3), 70.5 (C-7), 128.3 (C-9, C-13), 128.6 (C-11), 128.7 (C-10, C-12), 135.2 (C-8), 151.9 (C-1), 169.3 (C-2), 172.4 (C-6).

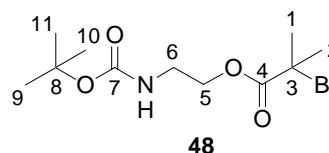
## 11.3 Kombination der NCA-Polymerisation mit der ATRP

### 11.3.1 Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der amin-initiierten NCA-Polymerisation mit der ATRP

#### 11.3.1.1 Darstellung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester

Unter einer Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 3.0 mL (19.4 mmol) BOC-Ethanolamin in ca. 20 mL trockenem THF 4.1 mL (29.0 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Zu der auf 0°C abgekühlten Lösung werden 3.6 mL (29.0 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäurebromid, gelöst in ca. 10 mL trockenem THF, in Portionen zugegeben. Es wird im auftauenden Eisbad über Nacht gerührt. Das ausgefallene Hydrobromid wird abfiltriert, mit THF gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, mit jeweils 50 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dest. H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch auf Silicagel 60 (Laufmittel: Diethylether/Petrolether 5:2).

**Ausbeute:** 5.5 g (17.8 mmol, 92 %)



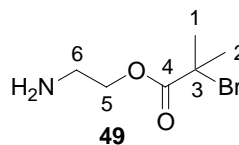
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 1.44 (s, 9H, H-9 - H-11), 1.93 (s, 6H, H-1, H-2), 3.44 (d, 2H, <sup>3</sup>J=4.5 Hz, H-6), 4.23 (t, 2H, <sup>3</sup>J=5.3 Hz, H-5), 4.80 (s, 1H, -NH-).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 28.4 (C-1, C-2), 30.6 (C-9 - C-11), 39.4 (C-6), 55.7 (C-3), 65.1 (C-5), 79.7 (C-8), 155.8 (C-7), 171.6 (C-4).

#### 11.3.1.2 Darstellung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-aminoethyl)ester

Zu einer Lösung von 2.50 g (8.6 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(BOC-aminoethyl)ester in ca. 15 mL Dichlormethan werden 7.0 mL Trifluoressigsäure gegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über Silicagel 60 säulenfiltriert, um Reste von Trifluoressigsäure zu entfernen.

**Ausbeute:** 1.6 g (7.6 mmol, 94 %)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 1.93 (s, 6H, H-1, H-2), 3.42 (s, 2H, H-6), 4.48 (t, 2H,  $^3J=5.01$  Hz, H-5), 7.79 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 28.4 (C-1, C-2), 39.4 (C-6), 55.7 (C-3), 65.1 (C-5), 171.6 (C-4).

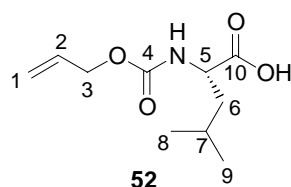
**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3439 (N-H, primäre Amine, Valenz), 2981 (C-H Valenz), 1739 (C=O, Valenz, Ester), 1678 (N-H, Deformation).

### 11.3.2 Synthese des difunktionellen Initiators zur Kombination der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation mit der ATRP

#### 11.3.2.1 Darstellung von $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin

In einem 300 mL Becherglas werden 20.00 g (0.152 mol) L-Leucin in 100 mL dest. Wasser suspendiert und anschließend durch Zugabe von 38 mL (0.152 mol) 4 N NaOH-Lösung bei Raumtemperatur vollständig aufgelöst. Die Reaktionslösung wird im Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  abkühlt. 19.8 mL (0.186 mol) Allylchloroformiat und 40 mL (0.160 mol) 4 N NaOH-Lösung werden innerhalb einer Stunde in kleinen Portionen unter Rühren zu der Reaktionslösung zugegeben. Es ist darauf zu achten, dass der pH-Wert der Lösung durch Zugabe der NaOH-Lösung im alkalischen Bereich liegt (pH 9). Nach der letzten Zugabe wird die Reaktionslösung eine Stunde im Eisbad gerührt. Anschließend wird die Lösung mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 2-3 angesäuert, es bildet sich ein weißer Niederschlag. Es wird dreimal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch eine Kugelrohrdestillation gereinigt und als Produkt wird eine zähe, farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 25.5 g (0.12 mol, 78 %)





**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.95 (d, 6H,  $^3J=6.1$  Hz, H-8, H-9), 1.57 (m, 1H, H-7), 1.72 (m, 2H, H-6), 4.39 (dt, 1H,  $^3J=4.6$  Hz,  $^3J=8.9$  Hz, H-5), 4.57 (d, 2H,  $^3J=5.5$  Hz, H-3), 5.21 (dd, 1H,  $^2J=1.3$  Hz,  $^3J=10.4$  Hz, H-1), 5.30 (d, 1H,  $^3J=17.2$  Hz, H-1), 5.90 (m, 1H, H-2), 6.15 (d, 1H,  $^3J=6.6$  Hz, -NH-).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 21.6 (C-8), 22.8 (C-9), 24.7 (C-7), 41.4 (C-6), 52.3 (C-5), 66.0 (C-3), 117.9 (C-1), 132.5 (C-2), 156.0 (C-4), 178.1 (C-10).

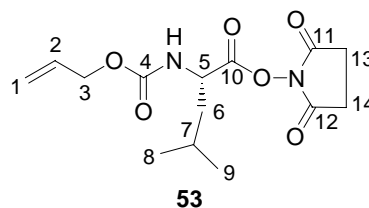
**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321 (N-H-Valenzschwingung), 2960 (aliphatische C-H-Valenzschwingung), 1750 (C=O Ester), 1674 (Amid I), 1539 (Amid II), 1232 (C-O Schwingung der Estergruppe), 1049 (C-O Schwingung), 993 (C-H, „out of plane“-Deformationsschwingung).

### 11.3.2.2 Darstellung von $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin- $N$ -hydroxysuccinimidester

Zu einer Lösung von 25.00 g (0.116 mol)  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin in 25 mL trockenem THF werden bei Raumtemperatur 13.40 g (0.116 mol)  $N$ -Hydroxysuccinimid gegeben. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf  $0^\circ\text{C}$  wird eine Lösung von 24.00 g (0.116 mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 mL THF zugegeben. Die Lösung wird weiter im auftauenden Eisbad gerührt und über Nacht kühl gestellt.

Der weiße voluminöse Niederschlag wird abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt, die erhaltene ölige Flüssigkeit mit Ethylacetat aufgenommen, mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, dest. Wasser und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Nach einigen Tagen kristallisiert das Produkt als farbloser Feststoff aus.

**Ausbeute:** 31.3 g (0.10 mol, 86 %)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.98 (d, 6H,  $^3J=6.3$  Hz, H-8, H-9), 1.70 (m, 1H, H-7), 1.82 (m, 2H, H-6), 2.83 (s, 4H, H-13, H-14), 4.58 (d, 2H,  $^3J=5.4$  Hz, H-3), 4.72 (m, 1H, H-5),

5.08 (s, 1H, -NH-), 5.21 (dd, 1H,  $^2J=1.1$  Hz,  $^3J=10.4$  Hz, H-1a), 5.30 (dd, 1H,  $^2J=1.5$  Hz,  $^3J=17.2$  Hz, H-1b), 5.90 (m, 1H, H-2).

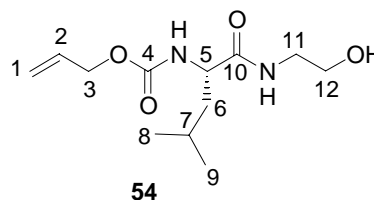
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 21.6 (C-8), 22.7 (C-9), 24.6 (C-7), 25.5 (C-13, C-14), 41.6 (C-6), 50.8 (C-5), 66.1 (C-3), 118.0 (C-1), 132.4 (C-2), 155.4 (C-4), 168.6 (C-11), 168.7 (C-12).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334 (N-H Streckschwingung), 2960 (aliphatische C-H Schwingung), 2873 (symmetrische C-H Schwingung), 1743 (C=O Ester); 1650 (C=O Valenz, Amid I), 1527 (Amid II), 1368 (symmetrische N-O Schwingung), 1205 (C-O Valenz), 1046 (C-O Schwingung).

### 11.3.2.3 Darstellung von $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-Aminoethanol

Zu einer Lösung von 5.27 g (17.0 mmol)  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-*N*-hydroxy-succinimidester in 30 mL trockenem THF werden unter Feuchtigkeitsausschluss 1.6 mL (27.0 mmol) 2-Aminoethanol zugegeben. Unter einer Stickstoffatmosphäre wird das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit THF gründlich gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Es wird mit verdünnter HCl, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Es entstehen weiße Kristalle.

**Ausbeute:** 3.5 g (14 mmol, 80 %)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.91 (q, 6H,  $^4J=1.0$  Hz,  $^3J=5.2$  Hz, H-8, H-9), 1.60 (m, 2H+1H, H-6, H-7), 3.32 (m, 1H, H-11a), 3.42 (m, 1H, H-11b), 3.66 (m, 2H, H-12), 4.19 (dt, 1H,  $^3J=8.2$  Hz,  $J_{\text{HN}}=5.5$  Hz, H-5), 4.52 (m, 2H, H-3), 5.19 (dd, 1H,  $^2J=1.2$  Hz,  $^3J=10.4$  Hz, H-1a), 5.27 (dd, 1H,  $^2J=1.5$  Hz,  $^3J=17.2$  Hz, H-1b), 5.72 (s, 1H, -NH-), 5.85 (m, 1H, H-2), 7.09 (s, 1H, -NH-).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 21.9 (C-8), 22.9 (C-9), 24.7 (C-7), 41.5 (C-6), 42.2 (C-11), 53.6 (C-5), 61.5 (C-12), 67.9 (C-3), 117.9 (C-1), 132.4 (C-2), 156.4 (C-4), 173.5 (C-10).

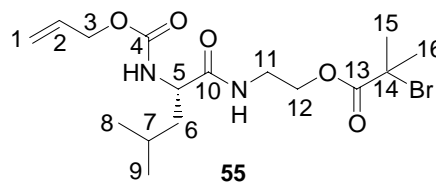
**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305 (OH), 2957 (aliphatische C-H-Schwingungen), 1705 (C=O Ester), 1653 (C=O, Amid I), 1538 (Amid II).

#### 11.3.2.4 Darstellung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-( $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-Aminoethyl)ester

Unter Stickstoffatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss werden zu einer Lösung von 3.74 g (14.5 mmol)  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-Aminoethanol in ca. 20 mL trockenem THF unter Rühren 3.0 mL (21.7 mmol) Triethylamin gegeben. Nach Abkühlen auf  $0^\circ\text{C}$  werden langsam 2.7 mL (21.7 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäurebromid, gelöst in 10 mL trockenem THF, zugegeben. Die Reaktion wird im auftauenden Eisbad über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit THF gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird anschließend in Chloroform aufgenommen, zweimal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, mit dest. Wasser und mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Eine Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Silicagel 60, Laufmittel: Diethylether/Chloroform 1:1).

**Ausbeute:** 3.7 g (9.1 mmol, 63 %);

**Schmelzpunkt:**  $55.5^\circ\text{C}$



**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.92 (q, 6H,  $^4J=1.1$  Hz,  $^3J=5.6$  Hz, H-8, H-9), 1.51 (m, 1H, H-7), 1.66 (m, 2H, H-6), 1.92 (s, 6H, H-15, H-16), 3.56 (m, 2H, H-11), 4.15 (s (breit), 1H, H-5), 4.25 (t, 2H,  $^3J=5.3$  Hz, H-12), 4.55 (s (breit), 2H, H-4), 5.28 (s, 1H, -NH-), 5.20 (m, 1H, H-1a), 5.29 (m, 1H, H-1b), 5.88 (m, 1H, H-2), 6.55 (s, 1H, -NH-).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 21.9 (C-8), 22.9 (C-9), 24.7 (C-7), 30.5 (C-15, C-16), 38.4 (C-6), 41.3 (C-11), 53.5 (C-5), 55.9 (C-14), 67.9 (C-3), 65.9 (C-12), 117.9 (C-1), 132.4 (C-2), 156.1 (C-4), 171.5 (C-13), 172.6 (C-10).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (N-H Valenzschwingung), 2957 (C-H, Valenz, gesättigt), 1736 (C=O, Valenz Ester), 1663 (N-H, Deformation, Amid I), 1532 (Amid II).

**EA** (exp. (theor.) in %): N 6.29 (6.88), C 45.91 (47.18), H 6.45 (6.68), Br 20.02 (19.62).

### 11.3.2.5 Darstellung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-((phen)Ni(amido-amidat-L-leucin)ethyl-ester

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden 500 mg (1.8 mmol)  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  in ca. 40 mL abs. DMF und 320 mg (1.8 mmol) 1, 10-Phenanthrolin in ca. 15 mL abs. DMF gelöst. Das gelöste Phenanthrolin wird zu der  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ -Lösung gegeben, die Lösung färbt sich daraufhin sofort dunkel. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 740 mg (1.8 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-( $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-aminoethyl)ester, gelöst in ca. 10 mL abs. DMF, unter Stickstoff zur Reaktionsmischung gegeben. Die Lösung wird weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung färbt sich grün. Die Reaktion wird für 24 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen werden zu der Reaktionsmischung unter Rühren ca. 200 mL abs. Diethylether gegeben. Nach Absetzen des entstandenen Niederschlags wird der Diethylether über einen Kanülenfilter abfiltriert und der Niederschlag mit abs. Diethylether und anschließend zweimal mit ca. 100 mL abs. THF gewaschen. Der pulverförmige, grüne Rückstand wird im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff aufbewahrt.

**Tabelle 11-5:** Ausbeuten und Ergebnisse der Elementaranalyse des Nickel-Amido-Amidat-Komplexes **58**.

Nr.	Ausbeute [%]	N [%]	C [%]	H [%]	Br [%]
Theor.	-	10.00	51.46	5.22	14.27
Ni-I 1*	45	8.75	43.68	3.94	17.16
Ni-I 1a*	33	-	-	-	-
Ni-I 2	41	8.25	45.73	4.94	14.00
Ni-I 3	13	6.93	42.21	3.85	n.b.
Ni-I 4	42	9.74	50.03	4.18	12.59
Ni-I 5	49	8.64	45.71	3.88	16.89

Nr.	Ausbeute [%]	N [%]	C [%]	H [%]	Br [%]
Ni-I 6	24	7.09	39.74	3.92	16.99
Ni-I 7	22	8.66	44.12	3.87	16.59
Ni-I 8	25	8.03	46.07	3.73	17.21
Ni-I 9	44	8.66	46.09	4.04	17.80

\*Ni-I 1 und 1a wurden bereits in der Diplomarbeit hergestellt, für den Vergleich der Ansätze sind diese mit angegeben und wurden im Rahmen dieser Arbeit zur Polymerisation eingesetzt.

**IR** (KBr-Pressling, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385 (N-H, Valenzschwingung), 3051 (C-H-Valenz, aromatisch), 2961 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1717 (C=O, Ester), 1654 (Amid I, C=O-Valenz), 1516 (Amid II, C=O-Valenz), 1426 (C-H-Deformation), 869 (out of plane Schwingung, substituierter Aromat), 778 (out of plane Schwingung, substituierter Aromat).

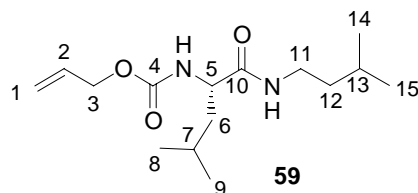
Die Charakterisierung des Komplexes mit  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie kann aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht erfolgen.

### 11.3.3 Synthese eines monofunktionellen Initiators für die Nickel katalysierte NCA-Polymerisation

#### 11.3.3.1 Darstellung von $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-Isoamylamid

Zu einer Lösung von 5.10 g (16.3 mmol)  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-*N*-hydroxy-succinimidester in 25 mL THF werden unter Feuchtigkeitsausschluss 2.8 mL (24.3 mmol) Isoamylamin zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit THF gründlich gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Es wird mit verdünnter HCl, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 3.6 g (12.5 mmol, 77 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.92 (d, 6H, <sup>3</sup>J=6.5 Hz, (H-8, H-9), 0.95 (s, 6H, H-14, H-15), 1.40 (m, 2H, H-13), 1.55 (m, 2H, H-12), 1.63 (m, 1H, H-7), 1.79 (s, 2H, H-6), 3.28 (m, 2H, H-11), 4.10 (m, 1H, H-5), 4.56 (d, 2H, <sup>3</sup>J=5.56 Hz, H-3), 5.33 (m, 2H, H-1), 5.92 (m, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 22.0 (C-14), 22.4 (C-8), 22.5 (C-9), 22.9 (C-15), 24.7 (C-13), 25.8 (C-7), 37.9 (C-12), 38.3 (C-11), 41.5 (C-6), 53.6 (C-5), 65.9 (C-3), 117.9 (C-1), 132.5 (C-2), 156.1 (C-4), 172.0 (C-10).

**IR** (Film auf KBr, in cm<sup>-1</sup>): 3306 (N-H, Valenz), 2957 (aliphatische C-H-Schwingungen), 1700 (C=O Ester), 1653 (C=O, Amid I), 1541 (Amid II).

### 11.3.3.2 Darstellung von (phen)Ni(amido-amidat-L-leucin-isoamylamin)

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden 500 mg (1.8 mmol) Ni(COD)<sub>2</sub> in ca. 40 mL abs. DMF und 320 mg (1.8 mmol) 1, 10-Phenanthrolin in ca. 14 mL abs. DMF gelöst. Das gelöste Phenanthrolin wird zu der Ni(COD)<sub>2</sub>-Lösung gegeben, die Lösung färbt sich daraufhin sofort dunkel. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 520 mg (1.8 mmol) *N*<sub>α</sub>-Allyloxycarbonyl-L-Leucin-Isoamylamid, gelöst in ca. 10 mL abs. DMF, zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach wird für 24 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen werden zu der Reaktionsmischung unter Rühren ca. 200 mL abs. Diethylether gegeben. Nach Absetzen des entstandenen Niederschlags wird der Diethylether über einen Kanülenfilter abfiltriert und der Niederschlag mit abs. Diethylether gewaschen. Anschließend wird zweimal mit ca. 100 mL abs. THF gewaschen. Der pulverförmige Rückstand wird im Vakuum getrocknet und anschließend unter Stickstoff aufbewahrt.

**Ausbeute:** 87 mg (0.2 mmol, 11 %)

**IR** (KBr-Pressling, in cm<sup>-1</sup>): 3385 (N-H, Valenz), 3057 (C-H-Valenz, aromatisch), 2954 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1513 (C=O-Valenz, Amid II), 1426 (C-H-Deformation).

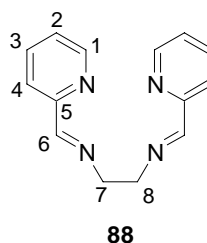
**EA** (exp. (theor.) in %): N 8.30 (12.81), C 50.84 (63.18), H 4.62 (6.92).

Die Charakterisierung des Komplexes mit <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie kann aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht erfolgen.

### 11.3.4 Synthese des ATRP-Liganden Bis (2-Pyridinal)ethylendiimin

Zu einer Lösung von 2.7 mL (28.3 mmol) 2-Pyridincarbaldehyd in 7 mL Diethylether werden tropfenweise 0.9 mL (13.5 mmol) Ethylendiamin zugegeben. Anschließend werden 0.7 g  $\text{MgSO}_4$  dazugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  $\text{MgSO}_4$  wird abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Von der organischen Phase wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt kristallisiert aus und wird in einem Diethylether/Hexan Gemisch (Verhältnis 1/1) umkristallisiert bis das Produkt keine Gelbfärbung mehr aufweist.

**Ausbeute:** 1.7 g (7.3 mmol, 54 %)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 3.99 (s, 4H, H-7, H-8), 7.21 (m, 2H, H-3), 7.64 (m, 2H, H-4), 7.9 (m, 2H, H-1), 8.34 (s, 2H, H-6), 8.54 (m, 2H, H-2).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 61.3 (C-7), 121.3 (C-4), 124.7 (C-2), 136.5 (C-3), 149.3 (C-1), 154.3 (C-5), 163.4 (C-6).

**EA** (exp. (theor.) in %): N 23.56 (23.51), C 70.65 (70.57), H 5.99 (5.92).

### 11.3.5 NCA-Polymerisation mit difunktionellem Initiator

#### 11.3.5.1 Amininitiierte NCA-Polymerisation von $\gamma$ -BLG-NCA

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss wird  $\gamma$ -BLG-NCA in abs. DMF gelöst.  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-aminoethyl)ester wird ebenfalls in abs. DMF gelöst und zu der  $\gamma$ -BLG-NCA-Lösung gegeben. Es wird bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre ca. 72 Stunden gerührt. Die Polymerlösung wird in eisgekühltem Methanol ausgefällt, das Polymer isoliert, getrocknet und zweimal aus THF umgefällt.

**Tabelle 11-6:** Einwaagen zur amininitiierten NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA 5.

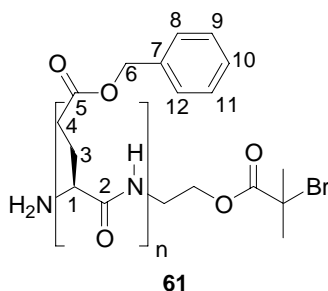
Nr.	Einwaagen		DMF	PG	$M_n$ (theor.) [g/mol]
	$\gamma$ -BLG-NCA	Initiator			
PBLG (Amin)-1	1.99 g (7.559 mmol)	87.2 mg (0.415 mmol)	7 mL	18	4 800
PBLG (Amin)-2	1.91 g (7.248 mmol)	95.0 mg (0.453 mmol)	5 mL	16	4 200
PBLG (Amin)-3	2.05 g (7.804 mmol)	83.9 mg (0.400 mmol)	5 mL	19	5 100
PBLG (Amin)-4	2.62 g (9.942 mmol)	17.6 mg (0.084 mmol)	5 mL	118	31 200
PBLG (Amin)-5	4.52 g (17.163 mmol)	201.6 mg (0.960 mmol)	8 mL	18	4 700
PBLG (Amin)-6	4.04 g (15.350 mmol)	204 mg (0.972 mmol)	5 mL	16	4 000
PBLG (Amin)-7	2.53 g (9.592 mmol)	91.3 mg (0.435 mmol)	4 mL	22	5 800
PBLG (Amin)-8	2.37 g (9.008 mmol)	66.4 mg (0.316 mmol)	4 mL	28	7 500



**Tabelle 11-7:** Ergebnisse der amininitiierten NCA-Polymerisationen von  $\gamma$ -BLG-NCA **5**.

<i>Nr.</i>	$M_n$ (theor.) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * <i>U</i> [g/mol]	$M_n$ (exp.) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Bemerkung</i> *
PBLG (Amin)-1	4 800	3 000	7 100	1.31	63 %	Schulter
PBLG (Amin)-2	4 200	700	2 600	1.31	16 %	Schulter
PBLG (Amin)-3	5 100	1 700	3 200	1.16	34 %	monomodal
PBLG (Amin)-4	31 200	15 000	15 000	1.60	48 %	bimodal
PBLG (Amin)-5	4 700	2 000	8 600	-	43 %	bimodal
PBLG (Amin)-6	4 000	1 100	5 400	1.69	28 %	monomodal
PBLG (Amin)-7	5 800	1 400	1 800	1.33	24 %	monomodal
PBLG (Amin)-8	7 500	820	1 700	1.30	11 %	monomodal

\*Bemerkungen zum Verlauf der durch MALLS-GPC ermittelten Molekulargewichtsverteilungen.



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 2.18 (s, 2H, -H-3), 2.45 (s, 2H, H-4), 3.87 (s, 1H, H-1), 4.93 (s, 2H, H-6), 7.15 (s, 5H, H-8 - H-12).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 25.0 (C-3, C-4), 30.7 (C-1), 66.0 (C-6), 128.3 + 128.6 (C-8 – C-12), 135.9 (C-7), 173.0 (C-5), 175.9 (C-2).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3293 (N-H-Valenz), 3035 (C-H-Valenz, aromatisch), 2955 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1653 (C=O-Valenz, Amid I), 1549 (C=O-Valenz, Amid II).

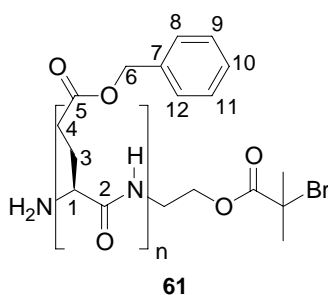
### 11.3.5.2 Nickel katalysierte NCA-Polymerisation von $\gamma$ -BLG-NCA

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden sowohl der Initiator  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-((phen)Ni(amido-amidat-L-leucin)ethylester als auch das Monomer ( $\gamma$ -BLG-NCA) in abs. DMF gelöst. Die Monomerlösung wird mittels Spritze zur Initiatorlösung hinzugeben. Anschließend wird die Reaktionslösung 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Polymer wird anschließend in eiskaltem Methanol (mit Zusatz von 4 mM HCl) ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal in eisgekühltem Methanol aus THF umgefällt.

**Tabelle 11-8:** Ergebnisse der Nickel katalysierten NCA-Polymerisationen von  $\gamma$ -BLG-NCA 5.

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	<i>NCA</i>	<i>M<sub>n</sub> (theor.)</i> [g/mol]	<i>M<sub>n</sub> (exp.)</i> [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>
PBLG (Ni)-1	Ni-I 1	-	18 400	80 500	1.32	72 %
PBLG (Ni)-2	Ni-I 1	-	30 800	84 300	1.25	61 %
PBLG (Ni)-3	Ni-I 1	-	43 100	104 600	1.22	65 %
PBLG (Ni)-4	Ni-I 1	-	49 000	108 200	1.21	51 %
PBLG (Ni)-5*	Ni-I 1a	NCA-4	11 000	35 600	1.40	70 %
PBLG (Ni)-6*	Ni-I 1a	NCA-4	11 600	43 500	1.40	69 %
PBLG (Ni)-7	Ni-I 1a	-	30 000	72 400	1.45	60 %
PBLG (Ni)-8	Ni-I 1a	NCA-8	33 000	67 300	1.38	70 %
PBLG (Ni)-9	Ni-I 1a	NCA-6	41 000	65 500	1.35	41 %
PBLG (Ni)-10	Ni-I 1a	NCA-8	53 000	86 500	1.33	65 %
PBLG (Ni)-11	Ni-I 1a	NCA-6	80 000	66 300	1.41	26 %
PBLG (Ni)-12	Ni-I 3	NCA-9	5 700	29 000	1.40	72 %
PBLG (Ni)-13	Ni-I 3	NCA-7	10 400	44 000	1.73	60 %
PBLG (Ni)-14	Ni-I 3	NCA-7	22 800	80 500	1.44	56 %
PBLG (Ni)-15	Ni-I 3	NCA-6	33 000	42 200	1.34	45 %
PBLG (Ni)-16	Ni-I 3	NCA-8	42 000	49 000	1.40	50 %
PBLG (Ni)-17	Ni-I 3	NCA-6	46 000	32 200	1.24	37 %
PBLG (Ni)-18	Ni-I 3	NCA-6	49 000	31 200	1.19	36 %
PBLG (Ni)-19	Ni-I 3	NCA-8	60 000	55 300	1.38	n.b.
PBLG (Ni)-20	Ni-I 5	NCA-11	5 000	24 700	1.60	75 %
PBLG (Ni)-21*	Ni-I 5	NCA-16	17 000	85 000	1.39	66 %
PBLG (Ni)-22	Ni-I 5	NCA-12	19 000	50 000	1.30	65 %

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	<i>NCA</i>	$M_n$ (theor.) [g/mol]	$M_n$ (exp.) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>
PBLG (Ni)-23	Ni-I 5	NCA-11	31 000	72 300	1.50	61 %
PBLG (Ni)-24	Ni-I 5	NCA-12	42 000	62 700	1.37	46 %
PBLG (Ni)-25*	Ni-I 5	NCA-12	63 000	69 600	1.36	41 %
PBLG (Ni)-26*	Ni-I 6	NCA-11	6 700	38 620	1.60	77 %
PBLG (Ni)-27	Ni-I 6	NCA-11	29 000	55 700	1.30	47 %
PBLG (Ni)-28	Ni-I 7	NCA-12	6 800	28 000	1.39	75 %
PBLG (Ni)-29	Ni-I 7	NCA-12	29 600	47 100	1.17	50 %
PBLG (Ni)-30*	Ni-I 8	NCA-15	26 600	80 000	1.18	73 %
PBLG (Ni)-31*	Ni-I 8	NCA-13	29 700	85 500	1.26	53 %
PBLG (Ni)-32*	Ni-I 9	NCA-12	10 000	25 000	1.60	76 %
PBLG (Ni)-33	-	NCA-21	11 000	42 600	1.49	n.b.



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 2.19 (s, 2H, H-3), 2.48 (s, 2H, H-4), 3.85 (s, 1H, -H-1), 4.93 (s, 2H, H-6), 7.14 (s, 5H, H-8 - H-12), 8.47 (s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 25.5 (C-3, C-4), 30.8 (C-1), 66.5 (C-6), 128.1 + 128.5 (C-8 - C-12), 135.7 (C-7), 172.6 (C-5), 175.5 (C-2).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3290 (N-H-Valenz), 3035 (C-H-Valenz, aromatisch), 2955 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1653 (C=O-Valenz, Amid I), 1549 (C=O-Valenz, Amid II), 1454 (C-H-Deformation, aliphatisch).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 25.7 (C-3, C-4), 30.8 (C-1), 66.5 (C-6), 128.1 + 128.5 (C-8 - C-12), 135.7 (C-7), 172.4 (C-5), 175.5 (C-2).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3291 (N-H-Valenz), 3035 (C-H-Valenz, aromatisch), 2955 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1653 (C=O-Valenz, Amid I), 1548 (C=O-Valenz, Amid II), 1454 (C-H-Deformation, aliphatisch).

### 11.3.7 ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden PBLG und  $\text{Cu(I)Br}$  in einem Schlenkkolben vorgelegt und in abs. Lösungsmittel (vgl. Tabelle 11-11) gelöst. MMA sowie der Ligand werden hinzugegeben. Die Lösung wird ca. 15 min mit Stickstoff gespült und anschließend unter Stickstoffatmosphäre bei entsprechender Temperatur polymerisiert. Die Polymerisation wird durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen und die Lösung mit THF verdünnt. Die Katalysatorrückstände werden durch Filtration über eine Alox (neutral)-Säule entfernt. Die Lösung wird eingeeengt, das Polymer in Methanol ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal aus THF umgefällt.

Bei einer Umsatzbestimmung mittels Gaschromatographie (GC) wird zusätzlich Anisol als interner Standard zur Polymerisationslösung hinzugegeben. Es werden in bestimmten Zeitabständen jeweils 100  $\mu\text{L}$  Probe im Stickstoffgegenstrom entnommen und in 0.5 mL Methanol gequentscht. Durch zweimalige Filtration über eine Mini-Alox (neutral)-Säule werden die Katalysatorrückstände und das ausgefallene Polymer entfernt. Nachgespült wird mit 0.5 mL Methanol. Die erhaltene Probe wird mittels GC vermessen.

**Tabelle 11-11:** Einwaagen der Komponenten für die ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator.

ATRP von MMA mit PBLG mit HMTETA als Ligand								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	HMTETA	Anisol	DMSO	T
	$M_{n(exp.)}$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-1	35 600	0.550 g (0.014 mmol)	0.70 g (7.022 mmol)	2.4 mg (0.017 mmol)	4.6 mg (0.020 mmol)	-	12 mL	60°C
ATRP-2	35 600	0.550 g (0.014 mmol)	0.70 g (7.022 mmol)	2.4 mg (0.017 mmol)	4.6 mg (0.020 mmol)	-	12 mL	60°C
ATRP-3	43 500	0.540 g (0.013 mmol)	0.66 g (6.300 mmol)	2.1 mg (0.015 mmol)	5.3 mg (0.018 mmol)	-	13 mL	60°C
ATRP von MMA mit PBLG mit Bipyridin als Ligand								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	bipy	Anisol	DMSO	T
	$M_{n(exp.)}$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-4	43 500	0.520 g (0.012 mmol)	0.56 g (5.747 mmol)	2.0 mg (0.014 mmol)	5.1 mg (0.033 mmol)	-	10 mL	60°C
ATRP von MMA mit PBLG aus der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation in DMSO								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	HMTETA	Anisol	DMSO	T
	$M_{n(exp.)}$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-5	38 600	0.606 g (0.016 mmol)	1.153 g (11.51 mmol)	4.8 mg (0.033 mmol)	5.1 mg (0.022 mmol)	0.29 g	10 mL	60°C
ATRP-6	38 600	0.580 g (0.015 mmol)	1.207 g (12.05 mmol)	10.0 mg (0.070 mmol)	8.5 mg (0.037 mmol)	0.29 g	10 mL	90°C
ATRP von MMA mit PBLG aus der Nickel katalysierten NCA-Polymerisation in DMF								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	HMTETA	Anisol	DMF	T
	$M_{n(exp.)}$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-7	80 000	0.710 g (0.009 mmol)	0.790 g (7.89 mmol)	2.3 mg (0.016 mmol)	4.2 mg (0.018 mmol)	0.25 mL	1 mL	80°C
ATRP-8	85 000	0.849 g (0.010 mmol)	0.775 g (7.74 mmol)	3.1 mg (0.022 mmol)	4.2 mg (0.018 mmol)	0.3 mL	1.5 mL	80°C
ATRP-9	85 000	0.825 mg (0.010 mmol)	1.296 g (12.94 mmol)	2.6 mg (0.018 mmol)	4.2 mg (0.018 mmol)	0.4 mL	3.0 mL	80°C

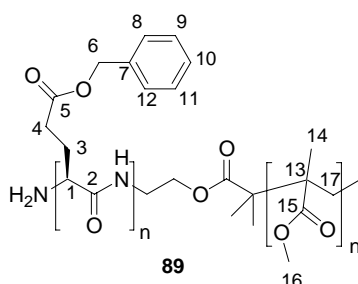
ATRP von MMA mit PBLG aus der amininitiierten NCA-Polymerisation in DMF								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	HMTETA	Anisol	DMF	T
	$M_n(\text{exp.})$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-10	7 100	0.586 g (0.083 mmol)	6.630 g (66.22 mmol)	20.1 mg (0.140 mmol)	34.3 mg (0.149 mmol)	1.91 g	3 mL	80°C
ATRP-11	7 100	0.201 g (0.028 mmol)	2.274 g (22.71 mmol)	7.2 mg (0.050 mmol)	11.9 mg (0.052 mmol)	0.70 g	1 mL	80°C
ATRP-12	15 000	0.314 g (0.021 mmol)	1.675 g (16.73 mmol)	5.5 mg (0.037 mmol)	8.5 mg (0.037 mmol)	0.50 mL	0.8 mL	80°C
ATRP von MMA mit PBLG und Bis(2-pyridinal)ethylendiimin (BPEDI) in DMF								
Nr.	PBLG		MMA	Cu(I)Br	BPEDI	Anisol	DMF	T
	$M_n(\text{exp.})$ [g/mol]	Einwaage						
ATRP-13	80 000	0.695 g (0.009 mmol)	0.527 g (5.26 mmol)	4.0 mg (0.027 mmol)	3.8 mg (0.016 mmol)	0.15 mL	1 mL	80°C
ATRP-14	80 000	0.607 g (0.008 mmol)	0.524 g (5.235 mmol)	3.7 mg (0.025 mmol)	4.0 mg (0.016 mmol)	0.15 mL	1 mL	80°C

Tabelle 11-12: Ergebnisse zur ATRP von MMA mit PBLG-Makroinitiator.

Nr.	$M_n(\text{exp.})$ (PBLG) [g/mol]	$M_n(\text{theor.})$ (PMMA) [g/mol]	$M_n(\text{theor.})^*U$ (PMMA) [g/mol]	$M_n(\text{exp.})$ (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit
ATRP-1	35 600	50 000	-	9 900	1.40	-	10 h
ATRP-2	35 600	50 000	-	23 000	1.34	-	20 h
ATRP-3	43 500	50 000	-	11 300	1.36	-	30 h
ATRP-4	43 500	50 000	-	23 900	1.33	-	23 h
ATRP-5	38 600	73 000	17 500	14 400	1.50	24 %	31 h
ATRP-6	38 600	80 500	49 900	44 600	1.87	62 %	22 h
ATRP-7	80 000	89 000	57 000	39 000	1.27	64 %	71 h
ATRP-8	85 000	74 500	57 000	50 500	1.22	77 %	72 h
ATRP-9	85 000	133 600	80 000	57 000	1.29	60 %	70 h
ATRP-10	7 100	80 200	79 400*	14 800	1.15	77 %	160 h

Nr.	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (theor.)*U (PMMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (PMMA) [g/mol]	PD	Umsatz	Zeit
ATRP-11	7 100	80 000	76 000	23 400	1.08	95 %	120 h
ATRP-12	15 000	80 500	74 900	23 000	1.17	93 %	94 h
ATRP-13	80 000	60 600	42 500	32 800	1.24	70 %	31 h
ATRP-14	80 000	68 800	61 900	24 300	1.23	90 %	57 h

\* Die Polymerisation ATRP-10 wurde bis zu einem Umsatz von 99 % geführt, allerdings verlief sie nur bis zu einem Umsatz von 77 % nach 160 h kontrolliert.



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.78, 0.95, 1.18 (dreimal s, 3H, H-14), 1.75 (s, 2H, H-17) 2.01 (s, 2H, H-3), 2.33 (s, 2H, H-4), 3.54 (s, 3H, H-16), 3.60 (s, 1H, H-1), 4.96 (s, 2H, H-6), 7.18 (s, 5H, H-8 - H-12).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 24.3 (C-14), 25.2 (C-3, C-4), 30.5 (C-1), 51.7 (C-16), 66.1 (C-6), 127.7 + 128.2 (C-8 -C-12), 135.5 (C-7), 172.6(C-5).

**IR** (Film auf KBr, in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3288 (N-H-Valenz), 3036 (C-H-Valenz, aromatisch), 2959 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1624 (Amid I, C=O-Valenz), 1521 (Amid II, C=O-Valenz), 1454 (C-H-Deformation, aliphatisch).

### 11.3.8 ATRP von DMAEMA

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss wird Cu(I)Br im Schlenkkolben vorgelegt und in abs. DMF gelöst. DMAEMA, HMTETA und Anisol als interner Standard werden zugegeben. Die Lösung wird ca. 15 min mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe des Initiators  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester wird unter Stickstoffatmosphäre bei 60°C polymerisiert. Die



Polymerisation wird anschließend durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen und die Reaktionslösung mit THF verdünnt. Die Katalysatorrückstände werden durch eine Filtration über eine Alox (neutral)-Säule entfernt. Die Lösung wird eingengt und das Polymer in Methanol ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal aus THF umgefällt. Der Monomerumsatz wird mittels Gaschromatographie ermittelt.

**Tabelle 11-13:** Einwaagen der Komponenten für die ATRP von DMAEMA.

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	<i>DMAEMA</i>	<i>Cu(I)Br</i>	<i>HMTETA</i>	<i>DMF</i>	<i>Anisol</i>
DMAEMA-1	20.0 mg (0.102 mmol)	4.975 g (31.649 mmol)	23.0 mg (0.160 mmol)	42.4 mg (0.184 mmol)	2.1 mL	0.9 mL
DMAEMA-2	13.29 mg (0.068 mmol)	2.987 g (19.000 mmol)	17.6 mg (0.123 mmol)	15.4 mg (0.110 mmol)	1.3 mL	0.5 mL

**Tabelle 11-14:** Ergebnisse der ATRP von DMAEMA.

<i>Nr.</i>	$M_n$ (theor.) (DMAEMA) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * <i>U</i> (DMAEMA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) (DMAEMA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i> *	<i>Zeit</i>
DMAEMA-1	49 000	-	-	-	-	75 min
DMAEMA-2	43 800	-	-	-	-	75 min

\*Der Umsatz konnte aufgrund von Problemen bei der Probenaufbereitung nicht eindeutig bestimmt werden (vgl. Kapitel 6.4.2). Auf die Bestimmung des Molekulargewichtes und eine weitere Charakterisierung der erhaltenen Polymere wurde aus diesen Gründen verzichtet.

### 11.3.8.1 ATRP von DMAEMA mit PBLG-Makroinitiator

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden PBLG und Cu(I)Br im Schlenkkolben vorgelegt und in 1 mL abs. DMF gelöst. DMAEMA, HMTETA und Anisol als interner Standard werden zugegeben. Die Lösung wird ca. 15 min mit Stickstoff gespült. Es wird unter Stickstoffatmosphäre bei 60°C polymerisiert.

Die Polymerisation wird anschließend durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen und die Reaktionslösung mit THF verdünnt. Die Katalysatorrückstände werden durch eine Filtration über eine Alox (neutral)-Säule entfernt. Die Lösung wird eingengt und das Polymer in Methanol ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal aus THF umgefällt. Der Monomerumsatz wird mittels Gaschromatographie ermittelt.

**Tabelle 11-15:** Einwaagen der Komponenten für die ATRP von DMAEMA mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>DMAEMA</i>	<i>Cu(I)Br</i>	<i>HMTETA</i>	<i>Anisol</i>
	$M_n$ (exp.) [g/mol]	Einwaage				
DMAEMA-3	15 000	301.8 mg (0.020 mmol)	1.625 g (10.33 mmol)	6.2 mg (0.043 mmol)	8.5 mg (0.037 mmol)	0.3 mL

**Tabelle 11-16:** Ergebnisse der ATRP von DMAEMA.

<i>Nr.</i>	$M_n$ (exp.) (PBLG) [g/mol]	$M_n$ (theor.) (DMAEMA) [g/mol]	$M_n$ (theor.) *U (DMAEMA) [g/mol]	Umsatz*	Zeit
DMAEMA-3	15 000	80 700	-	-	23 h

\*Der Umsatz konnte aufgrund von Problemen bei der Probenaufbereitung nicht eindeutig bestimmt werden (vgl. Kapitel 6.4.2). Auf die Bestimmung des Molekulargewichtes und eine weitere Charakterisierung der erhaltenen Polymere wurde aus diesen Gründen verzichtet.

### 11.3.9 ATRP von *tert*-Butylacrylat

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss wird Cu(I)Br im Schlenkkolben vorgelegt und in abs. DMF gelöst. *t*-BA, PMDETA und Anisol als interner Standard werden zugegeben. Die Lösung wird ca. 15 min mit Stickstoff gespült. Nach Zugabe des Initiators  $\alpha$ -Bromisobuttersäureethylester wird unter Stickstoffatmosphäre bei 60°C polymerisiert. Die Polymerisation wird anschließend durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen und die Reaktionslösung mit THF verdünnt. Die Katalysatorrückstände werden durch eine Filtration über eine Alox (neutral)-Säule entfernt. Die Lösung wird eingengt und das Polymer in einem eiskaltem Methanol/Wasser-Gemisch (70:30) ausgefällt. Das Fällungsmittel wird abdekantiert und das Polymer im Hochvakuum getrocknet. Der Monomerumsatz wird mittels Gaschromatographie ermittelt.

**Tabelle 11-17:** Einwaagen der Komponenten für die ATRP von *t*-BA.

<i>Nr.</i>	<i>Initiator</i>	<i>t</i> -BA	<i>Cu(I)Br</i>	<i>PMDETA</i>	<i>DMF</i>	<i>Anisol</i>
<i>t</i> -BA 1	8.0 mg (0.041 mmol)	2.090 g (16.300 mmol)	10.5 mg (0.073 mmol)	16.6 mg (0.096 mmol)	1.3 mL	-
<i>t</i> -BA 2	8.0 mg (0.041 mmol)	2.020 g (15.760 mmol)	11.6 mg (0.081 mmol)	16.6 mg (0.096 mmol)	0.6 mL	-
<i>t</i> -BA 3	19.9 mg (0.102 mmol)	4.988 g (38.917 mmol)	24.9 mg (0.174 mmol)	33.2 mg (0.192 mmol)	3.0 mL	1.0 mL

**Tabelle 11-18:** Ergebnisse der ATRP von *t*-BA.

<i>Nr.</i>	$M_n$ (theor.) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	$M_n$ (theor.) * <i>U</i> ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	$M_n$ (exp.) ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>
<i>t</i> -BA 1	51 000	-	24 000	1.08	-	6 h
<i>t</i> -BA 2	51 000	-	11 600	1.11	-	6 h
<i>t</i> -BA 3	49 000	9 800	-	-	20 %	6 h

### 11.3.9.1 ATRP von *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden PBLG-Makroinitiator und Cu(I)Br im Schlenkkolben vorgelegt und in 1.5 mL abs. DMF gelöst. *t*-BA, PMDETA und Anisol als interner Standard werden zugegeben. Die Lösung wird ca. 15 min Stickstoff gespült und anschließend unter Stickstoffatmosphäre bei 60°C polymerisiert.

Die Polymerisation wird anschließend durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen und die Reaktionslösung mit THF verdünnt. Die Katalysatorrückstände werden durch eine Filtration über eine Alox (neutral)-Säule entfernt. Die Lösung wird eingeeengt und das Polymer in einem eiskaltem Methanol/Wasser-Gemisch (70:30) ausgefällt. Das Fällungsmittel wird abdekantiert und das Polymer im Hochvakuum getrocknet. Der Monomerumsatz wird mittels Gaschromatographie ermittelt.

**Tabelle 11-19:** Einwaagen der Komponenten für die ATRP von *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>t</i> -BA	<i>Cu(I)Br</i>	<i>PMDETA</i>
	$M_{n\ (exp)}$ [g/mol]	Einwaage			
<i>t</i> -BA 4	69 000	0.173 g (0.003 mmol)	0.302 g (2.356 mmol)	2.1 mg (0.015 mmol)	1.7 mg (0.010 mmol)

**Tabelle 11-20:** Ergebnisse der ATRP von *t*-BA mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	$M_{n\ (exp.)}$ ( <i>PBLG</i> ) [g/mol]	$M_{n\ (theor.)}$ ( <i>t</i> -BA) [g/mol]	$M_{n\ (exp.)}$ ( <i>t</i> -BA) [g/mol])	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>	<i>Zeit</i>
<i>t</i> -BA 4	69 000	120 000	28 000	1.20	-	50 h

## 11.4 Kombination der NCA-Polymerisation mit der NMP

### 11.4.1 Synthese des difunktionellen NCA-NMP-Initiators mit Spacer

#### 11.4.1.1 Darstellung von (phen)Ni(amido-amidat-L-leucin-aminocapronsäuremethyl-PhEt-TIPNO) (Ni-NMP 1)

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden 38.0 mg (0.14 mmol) Ni(COD)<sub>2</sub> und 27.0 mg (0.15 mmol) 1, 10-Phenanthrolin in jeweils 2 mL bzw. 1 mL abs. DMF gelöst. Das gelöste Phenanthrolin wird zu der Ni(COD)<sub>2</sub>-Lösung gegeben, die Lösung färbt sich daraufhin sofort dunkel. Nach einer Stunde werden 86.5 mg (0.13 mmol) *N*<sub>α</sub>-Allyloxy-carbonyl-L-leucin-aminocapronsäuremethyl-PhEt-TIPNO\* **69**, gelöst in ca. 1 mL abs. DMF, zur Reaktionslösung gegeben, anschließend wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der grünlichen Lösung werden 50 mL trockener Petrolether gegeben. Zu dem Zwei-Phasengemisch werden anschließend einige mL abs. Diethylether gegeben. Die überstehende Lösung wird abfiltriert und der Niederschlag wird im Hochvakuum getrocknet und unter Inertgasatmosphäre aufbewahrt.

**Ausbeute:** n.b.

**IR** (KBr-Pressling, in cm<sup>-1</sup>): 3420 (N-H, Valenzschwingung), 3058 (C-H-Valenz, aromatisch), 2959 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1733 (C=O, Ester), 1655 (Amid I, C=O-Valenz), 1516 (Amid II, C=O-Valenz), 1426 (C-H-Deformation).

Die Charakterisierung des Komplexes mit <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie kann aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht erfolgen.

---

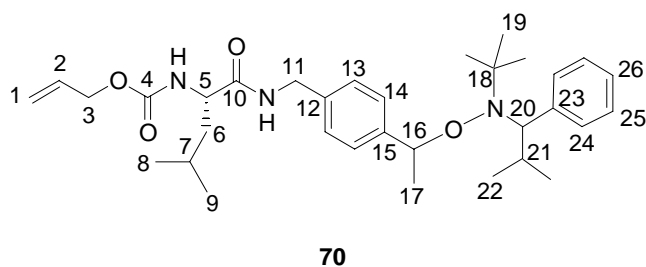
\* *N*<sub>α</sub>-Allyloxy-carbonyl-L-leucin-aminocapronsäuremethyl-PhEt-TIPNO wurde von R. Knoop und Dr. N. Gogibus, TU Eindhoven/NL im Rahmen der Kooperation synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

## 11.4.2 Synthese des difunktionellen NCA-NMP-Initiators ohne Spacer

### 11.4.2.1 Darstellung von $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-leucin-aminomethyl-PhEt-TIPNO

Zu einer Lösung von 455 mg (1.46 mmol)  $N_\alpha$ -Allyloxycarbonyl-L-Leucin-*N*-hydroxy-succinimidester **53** in 8 mL trockenem THF werden unter Feuchtigkeitsausschluss 500 mg (1.41 mmol) Aminomethyl-PhEt-TIPNO<sup>†</sup> **74** zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 0.61 g (1.10 mmol, 78 %)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 0.24 + 0.53 (d, 3H, H-22a), 0.53 (d, 3H, H-22b), 0.77 (s, H-19), 0.92-0.95 (m, 6H, H-8, H-9), 1.04 (s, H-19), 1.29 (d, 3H, H-17), 1.52 (d, 3H, H-17), 1.60 (d, 3H, H-17), 1.69 (s(w), N-H), 1.81-1.88 (m, 2H, H-6), 2.26-2.35 (m, 1H, H-21), 3.29-3.42 (m, 1H, H-20), 4.21 (m, 1H, H-5), 4.32-4.47 (m, 2H, H-3), 4.53-4.55 (m, 2H, H-11), 4.87-4.94 (m, 1H, H-16), 5.18-5.30 (m, 3H, H-1a,b, H-2), 7.14-7.45 (m, 9H, H-13, H-14, H-24 – H-26)

**IR (Film auf KBr, in cm<sup>-1</sup>):** 3306 (OH), 2958 (aliphatische C-H-Schwingungen), 1706 (C=O Ester), 1653 (C=O, Amid I), 1539 (Amid II), 1237, 1062, 702

<sup>†</sup> Das Alkoxyamin **74** Aminomethyl-PhEt-TIPNO (2,2,5 Trimethyl-3-(1-p-aminomethylphenylethoxy)-4-phenyl-3-azahexan) wurde von G. Habraken, TU Eindhoven/NL im Rahmen der Kooperation synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

#### 11.4.2.2 Darstellung von (phen)Ni(amido-amidat-L-leucin-aminomethyl-PhEt-TIPNO) (Ni-NMP 2)

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden 136 mg (0.50 mmol) Ni(COD)<sub>2</sub> und 86 mg (0.48 mmol) 1, 10-Phenanthrolin in jeweils 10 mL bzw. 4 mL abs. DMF gelöst. Das gelöste Phenanthrolin wird zu der Ni(COD)<sub>2</sub>-Lösung gegeben, die Lösung färbt sich daraufhin sofort dunkel. Nach 2 Stunden werden 269 mg (0.49 mmol) *N*<sub>α</sub>-Allyloxycarbonyl-L-leucin-aminomethyl-PhEt-TIPNO **70**, gelöst in ca. 4 mL abs. DMF, zugegeben, anschließend wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zu der Reaktionsmischung werden unter Rühren ca. 50 mL abs. Diethylether gegeben. Nach Absetzen des entstandenen Niederschlags wird der Diethylether über einen Kanülenfilter abfiltriert, der Niederschlag mit abs. Diethylether und anschließend zweimal mit ca. 10 mL abs. THF gewaschen. Der pulverförmige Rückstand wird im Vakuum getrocknet und anschließend unter Stickstoff aufbewahrt.

**Ausbeute:** 43 mg (0.06 mmol, 13 %)

**IR** (KBr-Pressling, in cm<sup>-1</sup>): 3421 (N-H, Valenzschwingung), 2937 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1749 (C=O, Ester), 1660 (Amid I, C=O-Valenz), 1513 (Amid II, C=O-Valenz), 1423 (C-H-Deformation), 1391, 1260, 1095, 875, 731, 677.

**EA** (exp. (theor.) in %): N 13.10 (9.94), C 51.19 (69.89), H 5.05 (7.30).

Die Charakterisierung des Komplexes mit <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie kann aufgrund des Paramagnetismus des Nickels nicht erfolgen.

#### 11.4.3 NCA-Polymerisation mit difunktionellem NCA-NMP Initiator

Unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss werden der difunktionelle NCA-NMP-Initiator und γ-BLG-NCA jeweils in abs. DMF gelöst. Die Monomerlösung wird anschließend mittels Spritze zur Initiatorlösung geben, es wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Polymer wird anschließend in eiskaltem Methanol (mit 4 mM HCl) ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal in eisgekühltem Methanol aus THF umgefällt.

**Tabelle 11-21:** Einwaagen zur Nickel katalysierten NCA-Polymerisation von  $\gamma$ -BLG-NCA.

Nr.	Initiator	Einwaage		DMF	Zeit
		$\gamma$ -BLG-NCA	Initiator		
PBLG-NMP 1	Ni-NMP 1	0.518 g (1.968 mmol)	-*	3 mL	16 h
PBLG-NMP 2	Ni-NMP 2	1.198 g (4.551 mmol)	-*	10 mL	16 h

\* Die Einwaagen der Initiator Mengen wurden nicht bestimmt, da jeweils die nicht isolierbaren Bestandteile aus den Reaktionskolben verwendet wurden.

**Tabelle 11-22:** Ergebnisse der Nickel katalysierten NCA-Polymerisationen.

Nr.	Initiator	$M_n$ (theor.)	$M_n$ (exp.)	PD	Umsatz
		[g/mol]	[g/mol]		
PBLG-NMP 1	Ni-NMP 1	-	42 000	1.50	60 %
PBLG-NMP 2	Ni-NMP 2	-	23 000	1.40	77 %

#### 11.4.4 Nitroxid vermittelte Polymerisation (NMP) mit PBLG-Makroinitiator

Unter Stickstoffatmosphäre wird Styrol zu dem in abs. DMF gelösten PBLG-NMP gegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung dreimal mit „Freeze-pump-thaw“ Methode entgast und es wird bei 125°C polymerisiert. Die Polymerisation wird durch Abkühlen im Eisbad abgebrochen, die Lösung mit THF verdünnt und das Polymer in Methanol ausgefällt, isoliert, getrocknet und zweimal aus THF umgefällt.

Bei einer Umsatzbestimmung per GC wird zusätzlich Anisol (interner Standard) zugegeben. Es werden jeweils 100  $\mu$ L Probe im Stickstoffgegenstrom entnommen, in Methanol gequentscht und das Polymer abfiltriert. Die Probe wird anschließend in der GC vermessen.



**Tabelle 11-23:** Einwaagen zur NMP von Styrol mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>Styrol</i>	<i>Anisol</i>	<i>DMF</i>	<i>Zeit</i>
	$M_n$ [g/mol]	<i>Einwaage</i>				
NMP 1	42 000	61.3 mg	0.124 g	-	0.4 mL	23 h
	(PBLG-NMP 1)	(1.5 $\mu$ mol)	(1.191 mmol)			
NMP 2*	42 000	94.6 mg	0.200 g	0.60 mL	1.0 mL	23 h
	(PBLG-NMP 1)	(2.3 $\mu$ mol)	(1.920 mmol)			
NMP 3	23 000	130.0 mg	0.564 g	-	1.0 mL	16 h
	(PBLG-NMP 2)	(5.7 $\mu$ mol)	(5.421 mmol)			
NMP 4*	23 000	132.8 mg	0.434 g	0.14 mL	1.0 mL	25 h
	(PBLG-NMP 2)	(5.8 $\mu$ mol)	(4.168 mmol)			

\* Es erfolgte eine Umsatzbestimmung über den Monomerverbrauch mittels GC.

**Tabelle 11-24:** Ergebnisse der NMP von Sytrol mit PBLG-Makroinitiator.

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>theor.</i> )	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) * <i>U</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> )	$M_n$ ( <i>exp.</i> )	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i>
	<i>PS-Block</i>	<i>PS-Block</i>	<i>Blockcopolymer</i>	<i>PS-Block</i>		
	[g/mol]	[g/mol]	[g/mol]	[g/mol]		
NMP 1	85 000	-	150 000	108 000	1.20	-
NMP 2	88 000	61 600	130 000	88 000	1.20	70 %*
NMP 3	100 000	46 000	73 000	50 000	1.50	46 %
NMP 4	75 000	55 500	63 000	40 000	1.21	74 %*

\* Es erfolgte eine Umsatzbestimmung über den Monomerverbrauch mittels GC.

## 11.5 Kombination der NCA-Polymerisation mit RAFT-Polymerisation

### 11.5.1 Modelreaktionen

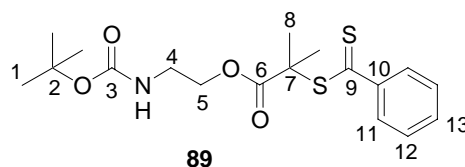
#### 11.5.1.1 Umsetzung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-aminoethyl)ester mit Natriumdithiobenzoat (Reaktion A, Abbildung 8-3)

Zu einer Lösung von 0.254 g (1.2 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-aminoethyl)ester in 5 mL trockenem THF werden 0.345 g (2.0 mmol) Natriumdithiobenzoat<sup>‡</sup> hinzugegeben. Die Lösung wird für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wird der weiße Feststoff (NaBr) abfiltriert und gründlich mit THF gewaschen. Vom Filtrat wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand anschließend in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es verbleibt ein gelber nicht zu identifizierender Rückstand zurück.

#### 11.5.1.2 Umsetzung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester mit Natriumdithiobenzoat (Reaktion B, Abbildung 8-3)

Zu einer Lösung von 0.283 g (0.9 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester in 5 mL trockenem THF werden 0.308 g (1.8 mmol) Natriumdithiobenzoat hinzugegeben. Die Lösung wird für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wird der weiße Feststoff (NaBr) abfiltriert und gründlich mit THF gewaschen. Vom Filtrat wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand anschließend in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wird eine ölig, rote Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 0.20 g (0.5 mmol, 57 %)



<sup>‡</sup> Natriumdithiobenzoat wurde von Dr. M. C. Leimenstoll synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 1.39 – 1.51 (m, 9H, H-1), 1.57 - 1.94 (m, 6H, H-8), 3.44 (m, 2H, H-4), 4.17 (m 2H, H-5), 7.73 – 7.30 (m, 4H, H-11 – H-12), 7.90 - 8.00 (m, 1H, C-13).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  in ppm): 24.8 (C-8), 28.3 (C-1), 39.5 (C-4), 55.1 (C-7), 64.9 (C-2), 65.2 (C-5), 126.6 (C-12), 128.3 (C-11), 132.6 (C-13), 144.6 (C-10), 155.6 (C-3), 172.6 (C-6).

#### **11.5.1.3 Umsetzung von $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester mit Natriumdithiobenzoat in Anwesenheit von unfunktionalisiertem PBLG (Reaktion C, Abbildung 8-3)**

Zu einer Lösung von 0.054 g (0.2 mmol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäure-(2-BOC-aminoethyl)ester und 0.030 mg (0.001 mmol) unfunktionalisiertem PBLG ( $M_n = 23\,000$  g/mol) in 2 mL trockenem THF werden 0.057 g (0.3 mmol) Natriumdithiobenzoat hinzugegeben. Die Lösung wird für 18 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wird der weiße Feststoff (NaBr) abfiltriert und gründlich mit THF gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in THF aufgenommen. Das Polymer wird in eiskaltem Methanol ausgefällt. Das Fällungsmittel wird eingengt und es bleibt ein gelber nicht zu identifizierender Rückstand zurück.

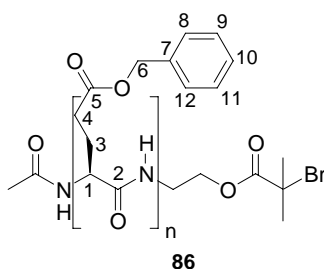
### **11.5.2 Endfunktionalisierung von PBLG mit einer Dithioestergruppe zu einem RAFT-Transferreagenz**

#### **11.5.2.1 Einführung einer Aminschutzgruppe in PBLG**

Zur Einführung der Aminschutzgruppe wird in THF gelöstes PBLG tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (Ac<sub>2</sub>O) versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Polymer anschließend in eiskaltem Methanol ausgefällt, isoliert und getrocknet.

**Tabelle 11-25:** Einwaagen und Ausbeute zur Einführung einer Aminschutzgruppe in das PBLG **61**.

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>Ac<sub>2</sub>O</i>	<i>THF</i>	<i>Ausbeute</i>
	<i>M<sub>n</sub></i> [g/mol]	<i>Einwaage</i>			
g-PBLG-1	3 200 (ST216)	0.328 g (0.103 mmol)	0.2 g (2.0 mmol)	5 mL	-
g-PBLG-2	25 000 (ST 262)	1.10 g (0.044 mmol)	1.0 mg (9.3 mmol)	15 mL	1.09 g / 98 %



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  in ppm): 2.23 (s, 2H, H-3), 2.46 (s, 2H, H-4), 4.01 (s, 1H, -H-1), 5.03 (s, 2H, H-6), 7.24 (d, 5H, H-8 - H-12).

**IR** (Film auf KBr, in cm<sup>-1</sup>): 3288 (N-H-Valenz), 3066 (C-H-Valenz, aromatisch), 2953 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1623 (C=O-Valenz, Amid I), 1520 (C=O-Valenz, Amid II), 1455 (C-H-Deformation, aliphatisch).

### 11.5.2.2 Einführung der Dithioestergruppe in das geschützte PBLG

Natriumdithiobenzoat wird zu, in THF gelöstem, PBLG (geschützt) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h Stunden refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird der weiße Rückstand abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand erneut in THF gelöst und das Polymer in eisgekühltem Methanol ausgefällt, isoliert und getrocknet.

**Tabelle 11-26:** Einwaagen und Ausbeute zur Einführung einer Dithioestergruppe in das geschützte PBLG **86**.

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>Na-dithiobenzoat</i>	<i>THF</i>	<i>Ausbeute</i>
	<i>M<sub>n</sub></i> [g/mol]	<i>Einwaage</i>			
PBLG-RAFT-1	3 200 (g-PBLG-1)	0.148 g (0.046 mmol)	86 mg (0.488 mmol)	3 mL	0.06 mg / 37 %
PBLG-RAFT-2	25 000 (g-PBLG-2)	0.914 g (0.036 mmol)	70 mg (0.397 mmol)	15 mL	0.64 g / 70 %

**IR** (Film auf KBr, in cm<sup>-1</sup>): 3288 (N-H-Valenz), 2958 (C-H-Valenz, aliphatisch), 1734 (C=O-Valenz, Esterbande), 1623 (C=O-Valenz, Amid I), 1522 (C=O-Valenz, Amid II), 1455 (C-H-Deformation, aliphatisch).

**Tabelle 11-27:** EA des PBLG-RAFT-Transferreagenzes.

<i>Nr.</i>	<i>M<sub>n</sub> (exp.)</i> ( <i>PBLG</i> ) [g/mol]	<i>N</i> ( <i>theor.</i> ) [%]	<i>C</i> ( <i>theor.</i> ) [%]	<i>H</i> ( <i>theor.</i> ) [%]	<i>S</i> ( <i>theor.</i> ) [%]
PBLG-RAFT-1	3 200	6.60 (6.57)	62.16 (63.46)	5.97 (5.45)	0.92 (2.01)
PBLG-RAFT-2	25 000	6.74 (6.73)	65.52 (63.64)	5.98 (6.32)	n.n. (0.27)

### 11.5.3 RAFT-Polymerisation mit PBLG-Transferreagenz

Unter Stickstoffatmosphäre werden AIBN und PBLG-Transferreagenz in abs. DMF gelöst. Nach Zugabe von Styrol wird die Reaktionsmischung bei entsprechender Temperatur polymerisiert (RAFT-1: 30 Minuten bei 60°C, anschließend bei 110°C; RAFT-2: 110°C). Die Polymerisation wird durch Abkühlen der Reaktionsmischung im Eisbad abgebrochen und mit THF verdünnt. Das Polymer wird in Methanol ausgefällt, isoliert und getrocknet und aus THF umgefällt.

Für die Umsatzbestimmung per GC wurde zusätzlich Anisol als interner Standard dazugegeben. Es wurden jeweils 100 µL Probe im Stickstoffgegenstrom entnommen, in Methanol gequenscht und das Polymer abfiltriert. Die Probe wurde anschließend in der GC vermessen.

**Tabelle 11-28:** Einwaagen zur RAFT-Polymerisation mit PBLG-Transferreagenz **87** (PBLG-RAFT-2).

<i>Nr.</i>	<i>PBLG</i>		<i>AIBN</i>	<i>Styrol</i>	<i>Anisol</i>	<i>DMF</i>
	$M_n$ [g/mol]	<i>Einwaage</i>				
RAFT-1	25 000	136.3 mg	13.6 mg	432.5 mg	125 µL	1 mL
	(PBLG-RAFT-2)	(0.005 mmol)	(0.083 mmol)	(4.153 mmol)		
RAFT-2	25 000	157.7 mg	1.5 mg	419.2 mg	120 µL	1 mL
	(PBLG-RAFT-2)	(0.006 mmol)	(0.009 mmol)	(4.025 mmol)		

**Tabelle 11-29:** Ergebnisse der RAFT-Polymerisation mit PBLG-Transferreagenz **87** (PBLG-RAFT-2).

<i>Nr.</i>	$M_n$ ( <i>theor.</i> )	$M_n$ ( <i>theor.</i> ) * <i>U</i>	$M_n$ ( <i>exp.</i> )	<i>PD</i>	<i>Umsatz</i> *	<i>Zeit</i>
	<i>PS-Block</i>	<i>PS-Block</i>	<i>PS-Block</i> [g/mol]			
	[g/mol]	[g/mol]				
RAFT-1	80 000	64 800	-	-	81 %	27 h
RAFT-2	66 500	40 500	-	-	61 %	27 h

\* Es erfolgte eine Umsatzbestimmung über den Monomerverbrauch mittels GC.

## 11.6 Durchführung der Kinetikuntersuchungen

### 11.6.1 Vorbereitung der GC-Proben

Zur Umsatzbestimmung mittels Gaschromatographie werden nach bestimmten Zeitabständen im Stickstoffgegenstrom jeweils 100  $\mu\text{L}$  Probe aus dem Reaktionsgemisch entnommen und in 0.5 mL Methanol gequentscht, um die Reaktion zu beenden. Durch zweimalige Filtration über eine Mini-Alox (neutral)-Säule werden die Katalysatorrückstände und das ausgefallene Polymer entfernt. Nachgespült wird mit 0.5 mL Diethylether bzw. Methanol. Die erhaltene Probe wird mittels Gaschromatographie vermessen.

### 11.6.2 Vorbereitung der GPC-Proben

Das zuvor ausgefällte Polymer wird in etwas THF gelöst, über eine Mini-Alox (neutral)-Säule gegeben, um die Katalysatorrückstände zu entfernen. Das Lösungsmittel wird anschließend entfernt und die Polymerprobe getrocknet. Das Polymer wird mit der GPC vermessen.

## 11.7 Verwendete Geräte

### **NMR-Spektroskopie**

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden im NMR-Labor der Chemischen Institute der Technischen Universität Braunschweig aufgenommen. Die Messungen wurden an einem Spektrometer der Fa. Bruker des Typs AM 400 durchgeführt. Die  $^1\text{H}$ -Spektren wurden bei 400 MHz und die  $^{13}\text{C}$ -Spektren bei 100 MHz aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan. Die Probenkonzentration betrug für die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ca. 15-30 mg/mL und ca. 80 mg/mL für Polymere. Für die  $^{13}\text{H}$ -NMR-Spektren wurden ca. 50 mg/mL Probe eingesetzt. Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils angegeben.

### **IR-Spektroskopie**

Die IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer Equinox IFS 55 der Fa. Bruker aufgenommen. Die Spektren von Feststoffen wurden als KBr-Presslinge (2-3 mg Probe auf 150 mg KBr) mit Luft als Referenz aufgenommen. Polymere wurden als Filme auf KBr-

Presslingen (2-3 mg Probe auf 150 mg KBr ) aufgenommen mit KBr-Pressling als Referenz. Die IR-Spektren wurden mit der OPUS-Software Version 3 ausgewertet.

### **Elementaranalyse**

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig durchgeführt.

### **Differential Scanning Calorimetry (DSC)**

Glasübergangstemperaturen und Schmelzpunkte wurden an einem Gerät des Typs DSC 204 Phoenix der Fa. Netzsch mit einer Heizrate von 10 K/min ermittelt. Die Auswertung erfolgte mit der Netzsch Proteus Software Version 4.2.

### **Schmelzpunktbestimmung**

Die Schmelzpunkte wurden über ein Schmelzpunktbestimmungsgerät Mel-Temp der Fa. Electrothermal bestimmt, die Messwerte sind nicht korrigiert.

### **Zirkulardichroismus**

Messungen des Zirkulardichroismus wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der TU Braunschweig an einem Spektrometer J 175 der Fa. Jasco durchgeführt. Dazu wurden Polymerlösungen in THF mit einer Konzentration von 0.1 bis 0.2 mg/mL in einer Quarzküvette mit einer Dicke von 0.2 cm bei Raumtemperatur vermessen. Die Messungen wurden anschließend um das Spektrum des reinen Lösungsmittels korrigiert.

### **Gelpermeationschromatographie (GPC)**

Die Bestimmung der Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen der Polymere erfolgte mittels Gelpermeationschromatographie mit zwei PL-Gel Mixed-C (5 µm) in DMF (mit 0.1 M LiBr, membranfiltriert, Flussrate 0.5 mL/min, temperiert bei 80°C) der Fa. Polymer Laboratories. Die Probenkonzentration lag bei 1 mg/mL. Die Detektion erfolgte über einen Differentialrefraktometer Melz LCD 201 (35°C temperiert), einen UV-Detektor der Fa. Thermo Finnigin Spektra SERIE UV 150 (270 nm) und einem Lichtstreuendetektor MiniDawn TriStar der Fa. Wyatt. Die Datenaufnahme und Auswertung erfolgte über die Software ASTRA der Fa. Wyatt.



### Gaschromatographie (GC)

Die Kinetikuntersuchungen erfolgten mit einem HP 4700 Series II mit einem FID- und WLD-Detektor und einer Kapillarsäule HP1 (crosslinked Methylsilicone Gum; 50 m \* 0.32 mm \* 0.52 µm film thickness). Die Datenaufnahme und Auswertung erfolgte mit der Software Clarity Lite der Fa. DataApex. Die Chromatographiebedingungen sind in Tabelle 11-30 angegeben.

**Tabelle 11-30:** Chromatographiebedingungen der GC.

Luft	Vordruck: 285 kPa
Wasserstoff	Vordruck: 100 kPa
Helium	Vordruck 410 kPa
Säulenvordruck	70 kPa
Volumenstrom	1.05 mL/min
Split	1:150
Injektionsvolumen	0.5 µL
Injektionstemperatur	200°C
Temperaturprogramm	6 min 40°C; 10°C/min 200°C; 5 min 200°C; 20°C/min 250°C; 5 min 250°C

#### WLD

Aux. Gas	10 mL/min
Ref. Gas	37 mL/min
Temperatur	200°C

#### FID

Luft	400 mL/min
Wasserstoff	42 mL/min
Temperatur	200°C

### MALDI-ToF

MALDI-ToF-Messungen wurden an der Technischen Universität Eindhoven/Niederlande am Institut für Chemical Engineering and Chemistry, Polymer Chemistry an einem Voyager DEST-STR von Applied Biosystems durchgeführt. Als Matrix wurde DCTB (40 mg/mL) und Natriumtrifluoracetat (5 mg/mL) als Salz verwendet.

# 12 Anhang

## Messdaten zur Kinetikbestimmung per GC

Die Messdaten zu den Kinetikbestimmungen per GC sind in Tabelle 12-1 bis Tabelle 12-6 angegeben. Faktor f (Monomer) und Umsatz werden nach folgenden Gleichungen berechnet:

$$f(\text{Monomer}) = \frac{m_0(\text{Anisol}) * A_0(\text{MMA})}{A_0(\text{Anisol}) * M_0(\text{MMA})} \quad \text{Gleichung 12-1}$$

$$\text{Umsatz} = \frac{m_0(\text{Monomer}) - \frac{A(\text{Monomer}) + m_0(\text{Anisol})}{A(\text{Anisol}) + f(\text{Monomer})}}{m_0(\text{Monomer})} * 100 \quad \text{Gleichung 12-2}$$

## ATRP von MMA

**Tabelle 12-1:** Daten zur Kinetikmessungen per GC, gemessen an der TU Eindhoven/NL.

Zeit (min)	Zeit (h)	Fläche MMA (%)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
ATRP 5					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 1.152 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,29 g; f(MMA) = 0,582)					
60	1,0	10648149	4249162	-0,090	-9,45
120	2,0	9690262	4325818	0,022	2,16
200	3,3	9805698	4480259	0,045	4,41
300	5,0	11074492	5109920	0,055	5,34
410	6,8	10382894	5017296	0,101	9,62
1170	19,5	11219826	5719418	0,155	14,32
1490	24,8	10035975	5571338	0,240	21,32
1725	28,8	8416110	4899280	0,287	24,97
1855	30,9	7350893	4150758	0,257	22,65
2740	45,7	7645083	3490064	0,044	4,33
ATRP 6					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 1,207 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,29 g; f(MMA) = 0,7274)					
130	2,2	8845667	4568259	0,460	36,88
205	3,4	7973142	4783994	0,610	45,68
265	4,4	7764178	4914634	0,664	48,51
330	5,5	7441021	4862003	0,695	50,11

<i>Zeit (min)</i>	<i>Zeit (h)</i>	<i>Fläche MMA (%)</i>	<i>Fläche Anisol (%)</i>	<i><math>\ln([M]_0/[M]_t)</math></i>	<i>Umsatz (%)</i>
385	6,4	7285217	4932163	0,731	51,85
565	9,4	6725288	4887235	0,802	55,15
1310	21,8	4407695	3828398	0,980	62,47

**Tabelle 12-2:** Daten zur Kinetikmessungen per GC der ATRP von MMA.

<i>Zeit (min)</i>	<i>Fläche MMA (%)</i>	<i>MMA (g)</i>	<i>Fläche Anisol (%)</i>	<i><math>\ln([M]_0/[M]_t)</math></i>	<i>Umsatz (%)</i>
ATRP 7					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 0,418 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,250 mL; f(MMA) = 729,891)					
0	26,90	0,418	22,04	0,000	0,00
4260	15,98	0,150	34,86	1,025	62,43
ATRP 8					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 0,594 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,30 g; f(MMA) = 0,717)					
0	126,56	0,594	88,85	0,000	0,00
180	289,11	0,649	187,32	0,178	-8,35
360	259,15	0,545	196,93	0,352	7,62
540	197,36	0,488	166,21	0,463	16,64
1380	109,28	0,302	144,90	0,943	47,06
1575	80,55	0,284	113,34	1,004	50,11
1865	97,02	0,253	152,66	1,120	55,38
2865	50,15	0,182	108,19	1,449	67,46
3180	41,90	0,163	100,68	1,559	70,79
4320	54,37	0,123	171,96	1,841	77,80
4470	58,49	0,123	185,77	1,841	77,90
ATRP 9					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 1,161 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,40 g; f(MMA) = 0,688)					
0	324,29	1,161	161,71	0,000	0,00
120	319,01	0,932	193,17	0,220	17,65
360	308,42	0,997	175,92	0,152	12,58
1285	231,71	0,775	165,94	0,404	30,37
1605	195,83	0,649	165,15	0,582	40,87
1860	178,01	0,645	150,97	0,588	41,20
2900	99,65	0,490	109,39	0,863	54,57
3300	168,68	0,504	180,46	0,834	53,39
4175	150,51	0,458	176,21	0,930	57,41
4750	167,12	0,421	212,03	1,014	60,70

<i>Zeit (min)</i>	<i>Fläche MMA (%)</i>	<i>MMA (g)</i>	<i>Fläche Anisol (%)</i>	<i><math>\ln([M]_0/[M]_t)</math></i>	<i>Umsatz (%)</i>
ATRP 10					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 6,630 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 1,91 g; f(MMA) = 0,670)					
17	2127,59	6,615	914,34	0,002	0,00
145	1774,23	6,659	758,27	-0,004	-0,55
240	1637,59	6,392	724,43	0,036	2,85
990	1374,44	5,972	644,27	0,104	8,32
1345	1400,33	5,414	714,57	0,203	15,78
1500	1706,13	5,358	878,62	0,213	16,55
2370	1352,15	5,054	733,05	0,271	20,73
2860	1430,29	4,459	866,81	0,397	29,09
3795	1530,13	3,897	1047,53	0,531	37,23
4200	1357,56	3,909	926,93	0,528	37,06
8160	694,65	2,001	888,22	1,198	66,39
9600	334,63	1,355	622,99	1,588	76,92
11145	100,19	0,260	948,36	3,239	95,46
12495	79,83	0,114	1714,57	4,063	98,00
14220	20,81	0,073	695,47	4,509	98,71
18280	44,97	0,040	2730,23	5,110	99,29
19305	29,23	0,016	2369,31	6,027	99,47
ATRP 11					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 2,087 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,70 g; f(MMA) = 0,686)					
0	3257,55	2,087	1587,31	0,000	0,00
90	3180,84	1,823	1744,56	0,135	11,16
300	3688,02	1,683	2172,18	0,215	17,27
970	2493,59	1,365	1774,82	0,425	31,54
1080	2669,35	1,313	1969,61	0,463	33,96
1200	858,28	1,276	649,85	0,492	35,64
1320	3085,37	1,231	2414,82	0,528	37,74
1440	2823,04	1,193	2275,79	0,559	39,56
1560	2567,49	1,145	2149,31	0,600	41,79
1680	3136,87	1,080	2773,85	0,659	44,90
2460	1791,38	0,750	2236,33	1,023	60,97
2520	2093,02	0,727	2691,37	1,055	62,11
2640	1883,35	0,703	2500,84	1,088	63,30
2760	1875,86	0,651	2681,40	1,165	65,91
2880	1298,65	0,601	2006,67	1,245	68,47
4207	901,44	0,286	2874,59	1,987	84,72
4299	1028,54	0,275	3406,10	2,027	85,29
5599	592,11	0,159	3366,92	2,575	91,43

<i>Zeit (min)</i>	<i>Fläche MMA (%)</i>	<i>MMA (g)</i>	<i>Fläche Anisol (%)</i>	<i><math>\ln([M]_0/[M]_t)</math></i>	<i>Umsatz (%)</i>
5687	561,20	0,154	3305,41	2,607	91,73
6780	377,20	0,105	3225,63	2,990	94,30
7200	372,35	0,097	3448,50	3,069	94,74
ATRP 12					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 1,554g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,50 g; f(MMA) = 0,682)					
0	2518,30	1,554	1183,97	0,000	0,00
120	2753,48	1,367	1446,80	0,128	10,52
240	2206,26	1,303	1209,47	0,176	14,24
360	2728,57	1,207	1600,67	0,253	19,86
1215	1838,42	0,878	1440,89	0,571	40,01
1440	1813,92	0,800	1550,63	0,664	45,00
1650	1667,48	0,732	1548,58	0,753	49,38
1860	628,58	0,649	653,49	0,873	54,78
2700	1000,03	0,401	1650,25	1,355	71,51
2880	987,42	0,354	1835,58	1,479	74,71
3205	829,60	0,282	1929,78	1,707	79,79
4305	410,51	0,145	1839,05	2,372	89,51
4590	377,89	0,125	1948,00	2,520	90,88
5640	378,54	0,090	2721,77	2,849	93,46
ATRP 13					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 0,539 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,15 mL; f(MMA) = 669,076)					
0	94,29	0,539	39,22	0,000	0,00
30	57,50	0,603	21,79	-0,112	-9,75
158	46,97	0,456	22,49	0,167	13,11
250	46,09	0,466	21,69	0,146	11,63
330	82,49	0,346	50,42	0,443	31,96
450	8,58	0,235	7,47	0,830	52,20
518	68,41	0,285	49,90	0,637	42,97
625	102,70	0,274	77,70	0,677	45,02
1275	107,35	0,170	127,07	1,154	64,86
1340	81,58	0,090	178,04	1,790	80,94
1470	83,11	0,159	104,66	1,221	66,97
1575	78,19	0,146	107,00	1,306	69,60
1710	95,99	0,147	130,08	1,299	69,31
1785	58,83	0,145	80,78	1,313	69,71
ATRP 14					
(m <sub>0</sub> (MMA) = 0,524 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,15 g; f(MMA) = 0,661)					
0	23,69	0,061	75,97	0,000	0,00

<i>Zeit</i> (min)	<i>Fläche MMA</i> (%)	<i>MMA</i> (g)	<i>Fläche Anisol</i> (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	<i>Umsatz</i> (%)
30	137,17	0,516	59,17	0,016	0,00
100	120,22	0,453	57,92	0,146	10,47
180	168,62	0,409	88,84	0,248	18,13
300	200,23	0,364	116,85	0,365	26,09
420	135,16	0,317	89,30	0,503	34,71
530	125,47	0,279	93,40	0,630	42,05
600	112,02	0,260	88,71	0,701	45,53
1365	70,16	0,130	107,53	1,394	71,85
1440	39,95	0,131	60,81	1,386	71,66
1550	38,81	0,123	62,75	1,449	73,32
1675	40,98	0,117	69,51	1,500	74,57
1800	23,38	0,107	43,19	1,589	76,64
1920	33,19	0,108	60,95	1,580	76,51
2040	20,73	0,100	40,91	1,657	78,15
2800	24,76	0,075	65,11	1,944	83,60
2940	13,19	0,068	37,79	2,042	84,95
3060	14,41	0,060	47,04	2,167	86,78
3180	10,21	0,056	35,46	2,236	87,58
3405	10,18	0,052	38,10	2,310	88,48

## ATRP von DMAEMA

**Tabelle 12-3:** Daten zur Kinetikmessungen per GC der ATRP von DMAEMA.

<i>Zeit</i> (min)	<i>Fläche DMAEMA</i> (%)	<i>DMAEMA</i> (g)	<i>Fläche Anisol</i> (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	<i>Umsatz</i> (%)
DMAEMA 1					
(m <sub>0</sub> (DMAEMA) = 4,144 g; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,90 mL; f(DMAEMA) = 0,494)					
0	1003,05	4,144	440,89	0,000	0,00
5	1175,13	2,684	796,54	0,434	35,15
10	181,00	0,359	914,76	2,446	91,30
20	79,04	0,353	406,53	2,463	91,45
30			3,24		100,00
40	23,01	0,141	295,96	3,381	96,58
50	692,79	1,507	835,29	1,012	63,54
60	18,50	0,088	380,09	3,852	97,86
75	7,23	0,037	355,36	4,718	99,11
90			199,45		100,00

Zeit (min)	Fläche DMAEMA (%)	DMAEMA (g)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
DMAEMA 2 ( $m_0(\text{DMAEMA}) = 2,931 \text{ g}$ ; $m_0(\text{Anisol}) = 0,50 \text{ mL}$ ; $f(\text{DMAEMA}) = 0,493$ )					
0	1533,86	2,931	530,22	0,059	-19,93
5	1205,89	2,763	442,10	0,087	2,64
10	1135,65	2,686	428,16	0,816	-37,16
23	367,17	1,296	286,21	0,712	63,50
27	494,88	1,438	347,78	0,675	10,90
31	283,65	1,493	192,00	0,923	71,16
35	391,80	1,164	340,00	0,631	66,61
47	625,61	1,559	405,61	0,163	43,09
53	934,81	2,49	380,04	2,576	-47,90
60	48,36	0,223	218,49	0,435	95,47
75	691,47	1,897	368,68	0,691	35,39
DMAEMA 3 ( $m_0(\text{DMAEMA}) = 2,259 \text{ g}$ ; $m_0(\text{Anisol}) = 0,30 \text{ mL}$ ; $f(\text{DMAEMA}) = 0,493$ )					
0	1173,11	2,259	316,09	0,000	0,00
33	1473,30	2,039	439,57	0,102	9,69
120	1774,76	2,188	493,67	0,032	3,13
245	1796,62	2,224	491,70	0,016	1,55
380	1677,33	2,212	461,48	0,021	2,06
1380	1160,16	2,185	323,16	0,033	3,27

## ATRP von *t*-BA

**Tabelle 12-4:** Daten zur Kinetikmessungen per GC der ATRP von *t*-BA.

Zeit (min)	Fläche <i>t</i> -BA (%)	<i>t</i> -BA (g)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
<i>t</i> -BA 3 ( $m_0(\text{t-BA}) = 6680 \text{ mg}$ ; $m_0(\text{Anisol}) = 1,0 \text{ mL}$ ; $f(\text{t-BA}) = 0,707$ )					
0	59,065	6680,277	12,499	0,000	0,00
10	65,853	6460,758	14,287	0,033	2,46
20	89,655	6158,589	20,17	0,081	5,94
30	51,88	5957,442	11,974	0,115	8,31
40	52,632	5749,992	12,488	0,150	10,81
50	39,202	5787,05	9,255	0,144	10,37
60	39,249	5560,496	9,562	0,183	13,14
75	54,735	5361,032	13,728	0,220	15,63
90	50,576	5381,734	12,646	0,216	15,37

Zeit (min)	Fläche <i>t</i> -BA (%)	<i>t</i> -BA (g)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
105	53,966	5281,553	13,699	0,235	16,64
120	61,949	5206,381	15,908	0,249	17,59
175	34,839	5227,746	8,917	0,245	17,32
210	69,862	5339,778	17,578	0,224	15,90
240	53,222	5133,978	13,823	0,263	18,52
300	67,787	5152,346	17,555	0,260	18,29

## NMP von Styrol

**Tabelle 12-5:** Daten zur Kinetikmessungen per GC der NMP von Styrol.

Zeit (min)	Fläche Styrol (%)	Styrol (g)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
NMP 2					
(m <sub>0</sub> (Styrol) = 225,123 mg; m <sub>0</sub> (Anisol) = 0,60 mL; f(Styrol) = 1,164)					
0	540,695	225,132	123,776	0,000	0,00
120	510,644	173,288	150,689	0,262	22,43
240	531,72	126,635	213,223	0,575	42,91
360	175,845	108,463	82,107	0,730	50,97
510	220,137	95,43	116,6	0,858	56,78
645	128,572	82,069	79,031	1,009	62,76
1260	158,754	62,826	127,111	1,276	71,41

Zeit (min)	Fläche Styrol (%)	Styrol (μL)	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
NMP 4					
(m <sub>0</sub> (Styrol) = 483,711 μL; m <sub>0</sub> (Anisol) = 1,40 mL; f(Styrol) = 1,2588)					
0	1782,939	483,711	409,916	0,00	0,00
60	1093,517	436,532	276,67	0,10	9,13
120	1692,283	408,506	455,681	0,17	14,62
210	1089,392	367,583	324,077	0,27	22,72
300	959,785	332,663	313,914	0,37	29,71
380	1267,203	304,077	451,573	0,46	35,48
465	999,891	271,907	396,651	0,58	42,04
1320	180,809	129,688	147,404	1,32	71,80
1410	168,183	122,528	144,979	1,37	73,33
1490	218,682	118,587	194,668	1,41	74,17



# RAFT-Polymerisation von Styrol

**Tabelle 12-6:** Daten zur Kinetikmessungen per GC der RAFT-Polymerisation von Styrol.

Zeit (min)	Fläche Styrol (%)	Styrol ( $\mu\text{L}$ )	Fläche Anisol (%)	$\ln([M]_0/[M]_t)$	Umsatz (%)
RAFT 1					
(m <sub>0</sub> (Styrol) = 476,217 $\mu\text{L}$ ; m <sub>0</sub> (Anisol) = 1,40mL; f(Styrol) = 1,307)					
0	592,964	476,217	133,374	0,000	0,00
0	591,971	457,72	138,141	0,040	3,61
90	308,352	246,507	129,45	0,658	46,42
180	440,726	206,519	219,554	0,835	54,85
270	429,202	185,404	237,429	0,943	59,34
355	405,252	168,083	246,658	1,041	63,05
1280	83,214	92,694	90,843	1,637	79,40
1380	243,715	90,43	272,63	1,661	79,89
1500	165,798	88,284	189,918	1,685	80,36
1620	87,817	84,915	104,533	1,724	81,10
RAFT 2					
(m <sub>0</sub> (Styrol) =464,916 $\mu\text{L}$ ; m <sub>0</sub> (Anisol) = 1,20 mL; f(Styrol) = 1,165)					
0	781,451	464,916	173,053	0,000	0,00
60	905,104	352,379	259,796	0,277	22,85
140	819,297	300,702	273,372	0,436	33,63
210	446,319	276,655	161,265	0,519	38,71
300	676,372	256,256	263,013	0,596	43,05
390	426,308	241,174	175,732	0,656	46,28
1275	119,522	186,53	63,172	0,913	58,10
1380	210,969	183,39	113,36	0,930	58,79
1515	185,251	179,1	101,859	0,954	59,72
1650	172,691	173,125	98,141	0,988	61,03

## 13 Literatur

- [1] S. Förster and M. Antonietti, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 195-217.
- [2] S. Förster and T. Plantenberg, *Angew. Chem.* **2002**, *114*.
- [3] H. A. Klok, J. F. Langenwalter and S. Lecommandoux, *Macromolecules* **2000**, *33*, 7819-7826.
- [4] R. Yoda, S. Komatsuzaki, E. Nakanishi and T. Hayashi, *Eur. Polym. J.* **1995**, *31*, 335-339.
- [5] R. Yoda, Y. Hirokawa and T. Hayashi, *Eur. Polym. J.* **1994**, *30*, 1397-1401.
- [6] H. Schlaad, B. Smarsly and M. Losik, *Macromolecules* **2004**, *37*, 2210-2214.
- [7] M. Losik, S. Kubowicz, B. Smarsly and H. Schlaad, *Eur. Phys. J. E* **2004**, *15*, 407-411.
- [8] H. A. Klok, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 1-17.
- [9] T. J. Deming, *Adv. Drug Delivery Reviews* **2002**, *54*, 1145-1155.
- [10] K. R. Brzezinska and T. J. Deming, *Macromolecules* **2001**, *34*, 4348-4354.
- [11] M. Lee, B. K. Cho and W. C. Zin, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3869-3892.
- [12] H. Schlaad, *Adv. Polym. Sci.* **2006**, *202*, 53-73.
- [13] H. Schlaad and M. Antonietti, *Eur. Phys. J. E* **2003**, *10*, 17-23.
- [14] K. Janssen, M. v. Beylen and C. Samyn, *Polymer* **1988**, *29*, 1513-1515.
- [15] H. Kukula, H. Schlaad and K. Tauer, *Macromolecules* **2002**, *35*, 2538-2544.
- [16] I. Dimitrov and H. Schlaad, *Chem. Commun.* **2003**, 2944-2945.
- [17] I. Dimitrov, H. Kukula, H. Cölfen and H. Schlaad, *Macromol. Symp.* **2004**, *215*, 383.
- [18] H. Rettig, E. Krause and H. G. Börner, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1251-1256.
- [19] T. J. Deming, *Nature* **1997**, *390*, 386-389.
- [20] S. A. Curtin and T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7427-7428.
- [21] T. J. Deming, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3011-3018.
- [22] K. R. Brzezinska and T. J. Deming, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 566-569.
- [23] W. Agut, D. Taton and S. Lecommandoux, *Macromolecules* **2007**, *40*, 5653-5661.
- [24] K. Matyjaszewski and T. P. Davis, *Handbook of Radical Polymerization*, Wiley-Interscience, Hoboken, Canada, **2002**.
- [25] H. Block, *Poly( $\alpha$ -Benzyl-L-Glutamate) and other Glutamic Acid containing Polymers*, Gordon and Breach Science Publisher, New York, London, **1983**.
- [26] K. Matyjaszewski and J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990.
- [27] C. J. Hawker, A. W. Bosman and E. Harth, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661-3688.
- [28] J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5559-5562.
- [29] S. Steig, *Diplomarbeit*, Technische Universität Braunschweig, **2003**.
- [30] H. R. Kricheldorf,  *$\alpha$ -Aminoacid-N-Carboxy-Anhydrides and Related Heterocycles*, Springer, Berlin, **1987**.

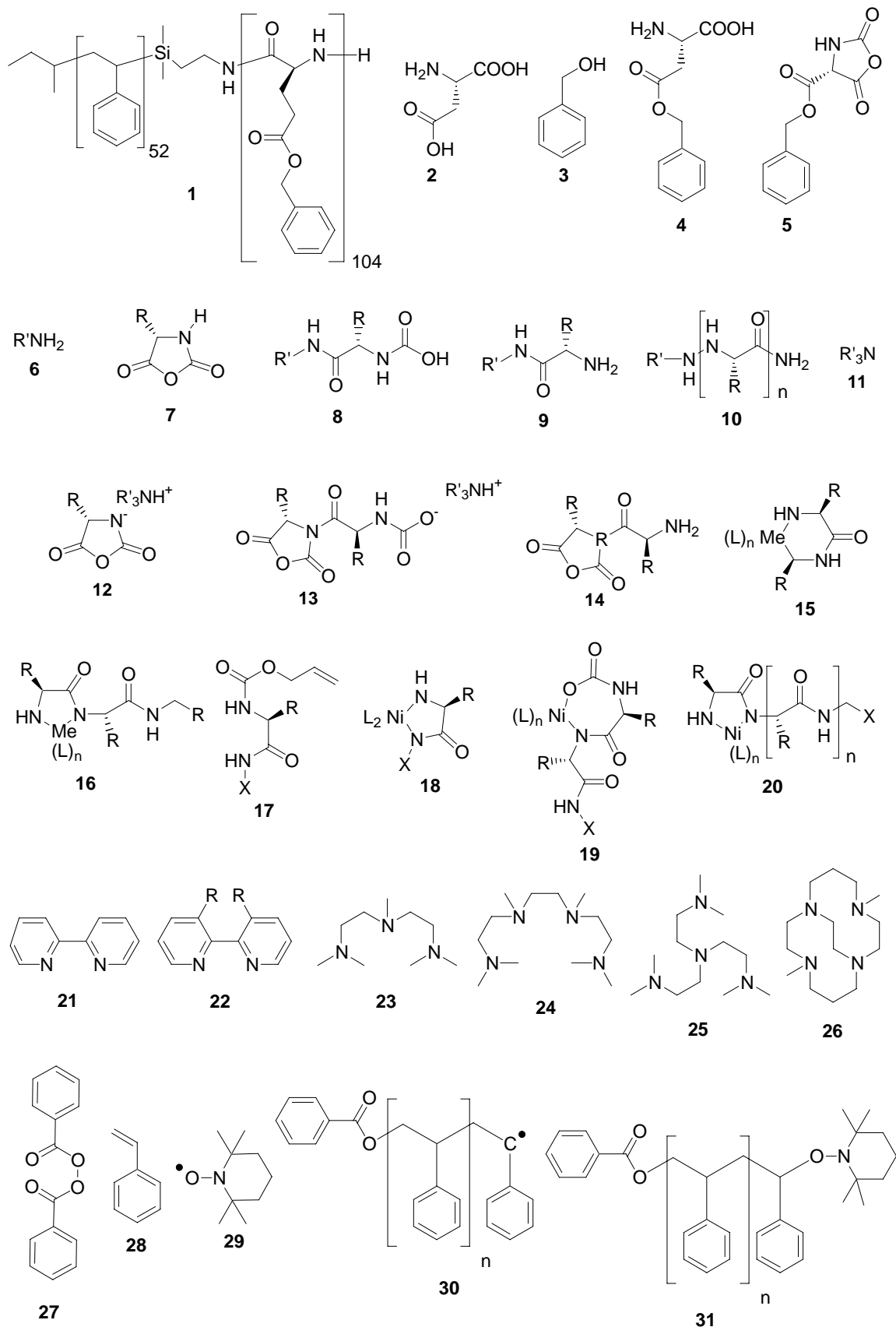
- [31] T. Grimaud and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2216-2218.
- [32] K. Matyjaszewski, J. L. Wang, T. Grimaud and D. A. Shipp, *Macromolecules* **1998**, *31*, 1527-1534.
- [33] X. Zhang, J. Xia and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1998**, *31*, 5167-5169.
- [34] F. Zeng, Y. Shen, S. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1628-1635.
- [35] X. Jin, Y. Shen and S. Zhu, *Macromol. Mater. Eng.* **2003**, *288*, 925-935.
- [36] K. A. Davis and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4039-4047.
- [37] A. Goto, K. Sato, Y. Tsujii, T. Fukuda, G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Macromolecules* **2001**, *34*, 402-408.
- [38] P. Papadopoulos, G. Floudas, H. A. Klok, I. Schnell and T. Pakula, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 81-91.
- [39] N. Hadjichristidis, M. Pitsikalis and H. Iatrou, *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *189*, 1-124.
- [40] S. Caillol, S. Lecommandoux, A. F. Mingotaud, M. Schappacher, A. Soum, N. Bryson and R. Meyrueix, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1118-1124.
- [41] B. Gallot, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 1035-1088.
- [42] S. Lecommandoux, M. F. Achard, J. F. Langenwalter and H. A. Klok, *Macromolecules* **2001**, *34*, 9100-9111.
- [43] H. Schlaad, H. Kukula, B. Smarsly, M. Antonietti and T. Pakula, *Polymer* **2002**, *43*, 5321-5328.
- [44] G. W. M. Vandermeulen and H. A. Klok, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 383-398.
- [45] J.-P. Billot, A. Douy and B. Gallot, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 1889-1893.
- [46] B. Perly, A. Douy and B. Gallot, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2569-2589.
- [47] J.-P. Billot, A. Douy and B. Gallot, *Makromol. Chem.* **1977**, *178*, 1641-1650.
- [48] S. Ludwigs, G. Krausch, G. Reiter, M. Losik, M. Antonietti and H. Schlaad, *Macromolecules* **2005**, 7532-7535.
- [49] J. S. Crespo, S. Lecommandoux, R. Borsali, H. A. Klok and V. Soldi, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1253-1256.
- [50] G. Floudas, P. Papadopoulos, H. A. Klok, G. W. M. Vandermeulen and J. Rodriguez-Hernandez, *Macromolecules* **2003**, *36*, 3673-3683.
- [51] P. Papadopoulos, G. Floudas, I. Schnell, T. Aliferis, H. Iatrou and N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2005**, 2352-2361.
- [52] H. Leuchts, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 857.
- [53] F. Fuchs, *Chem. Ber.* **1950**, *55*, 2943.
- [54] A. C. Farthing, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3213.
- [55] W. H. Daly and D. Poche, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859-5862.
- [56] W. D. Fuller, M. S. Verlander and M. Goodman, *Biopolymers* **1976**, *15*, 1869.
- [57] F. Wessely, *Z. Physiol. Chem.* **1925**, *146*, 72.
- [58] S. G. Waley and J. Watson, *Proc. R. Soc. London, Ser. A* **1949**, *199*, 499.

- [59] T. J. Deming, *Adv. Polym. Sci.* **2006**, 202, 1-18.
- [60] H. R. Kricheldorf in *Models of Biopolymers by Ring-Opening Polymerization* (Ed. S. Penczek), CRC Press: Boca Raton, **1990**, 1-132.
- [61] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2759-2760.
- [62] T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4240-4241.
- [63] T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, 32, 4500-4502.
- [64] T. J. Deming and S. A. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5710-5717.
- [65] J. F. Lutz, D. Schütt and S. Kubowicz, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, 26, 23-28.
- [66] T. Aliferis, H. Iatrou and N. Hadjichristidis, *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1653-1656.
- [67] W. Vayaboury, O. Giani, H. Cottet, A. Deratani and F. Schue, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 1221-1224.
- [68] J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5614-5615.
- [69] M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules* **1995**, 28, 1721-1723.
- [70] M. Kamigaito, T. Ando and M. Sawamoto, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3689-3745.
- [71] K. Matyjaszewski, T. E. Patten and J. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 674-680.
- [72] T. E. Patten and K. Matyjaszewski, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 901-915.
- [73] W. Tang, N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1598-1604.
- [74] W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, 39, 4953-4959.
- [75] J. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, *ACS Symp. Ser.* **2000**, 760, 207.
- [76] J. Xia and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1997**, 30, 7697-7700.
- [77] W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2007**, 40, 1856-1863.
- [78] N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2270-2299.
- [79] S. Monge, V. Darcos and D. M. Haddleton, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, 42, 6299-6308.
- [80] N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, A. Vacca, P. Gans and K. Matyjaszewski, *Macromol. Symp.* **2007**, 248, 60-70.
- [81] S. Pascual, B. Coutin, M. Tardi, A. Polton and J. P. Vairon, *Macromolecules* **1999**, 32, 1432-1437.
- [82] K. Matyjaszewski, S. Coca, S. G. Gaynor, M. Wei and B. E. Woodworth, *Macromolecules* **1998**, 31, 5967-5969.
- [83] H. Tang, N. Arulsamy, M. Radosz, Y. Shen, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, W. Tang and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16277-16285.
- [84] W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, 38, 4139-4146.
- [85] K. Min, H. Gao and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3825-3830.
- [86] W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, 39, 39-45.
- [87] K. Min, H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2007**, 40, 1789-1791.

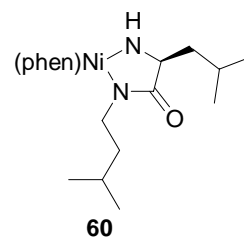
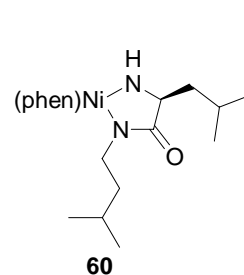
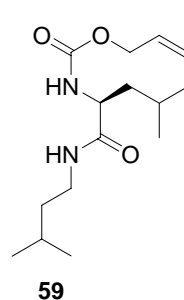
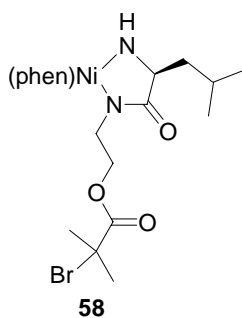
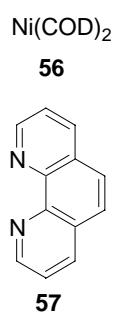
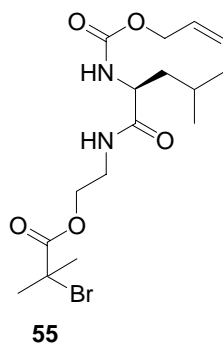
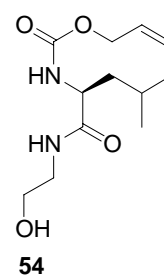
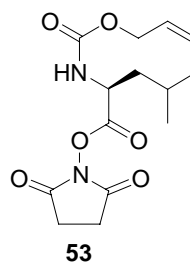
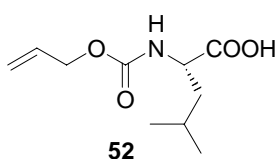
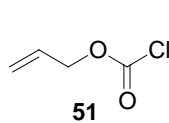
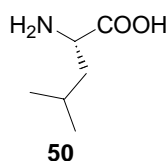
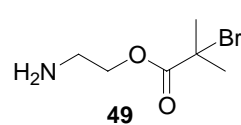
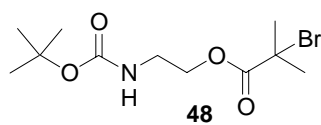
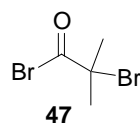
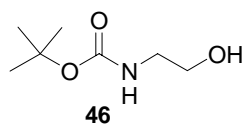
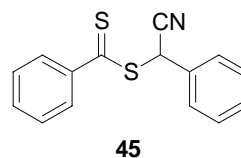
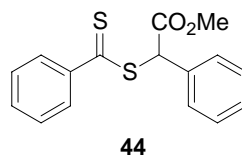
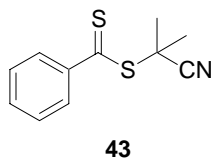
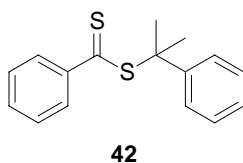
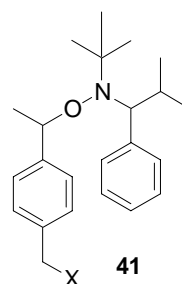
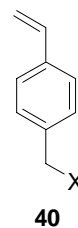
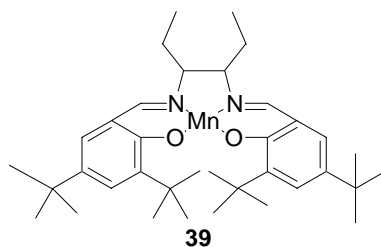
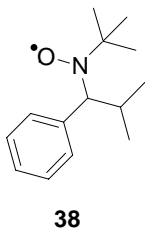
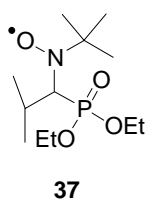
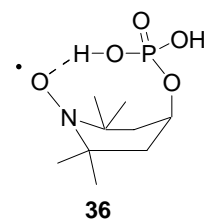
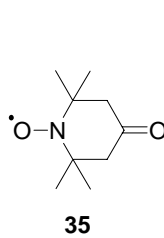
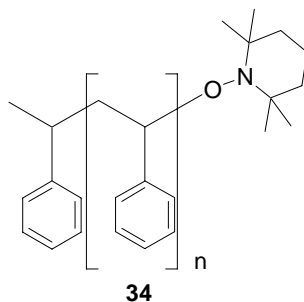
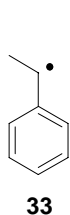
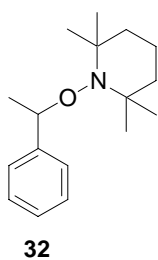
- [88] W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4594-4598.
- [89] K. Matyjaszewski, H. Dong, W. Jakubowski, J. Pietrasik and A. Kusumo, *Langmuir* **2007**, *23*, 4528-4531.
- [90] C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11185-11186.
- [91] J. Dao, D. Benoit and C. J. Hawker, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1998**, *36*, 2161-2167.
- [92] M. Rodlert, E. Harth, I. Rees and C. J. Hawker, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 4749-4763.
- [93] D. Benoit, S. Grimaldi, S. Robin, J. P. Finet, P. Tordo and Y. Gnanou, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5929-5939.
- [94] D. Benoit, V. Chaplinski, R. Braslau and C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3904-3920.
- [95] D. Benoit, E. Harth, P. Fox, R. M. Waymouth and C. J. Hawker, *Macromolecules* **2000**, *33*, 363-370.
- [96] E. Harth, C. J. Hawker, W. Fan and R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2001**, *34*, 3856-3862.
- [97] R. B. Grubbs, J. K. Wegrzyn and Q. Xia, *Chem. Commun.* **2005**, 80-82.
- [98] Q. Xia and R. B. Grubbs, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5128-5136.
- [99] S. Flakus, K. Mandel, M. Bartsch and G. Schmidt-Naake, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 1698-1703.
- [100] R. T. A. Mayadunne, E. Rizzardo, J. Chiefari, J. Krstina, G. Moad, A. Postma and S. H. Thang, *Macromolecules* **2000**, *33*, 243-245.
- [101] R. T. A. Mayadunne, J. Jeffery, G. Moad and E. Rizzardo, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1505-1513.
- [102] C. Barner-Kowollik, M. Buback, B. Charleux, M. L. Coote, M. Drache, T. Fukuda, A. Goto, B. Klumperman, A. B. Lowe, J. B. Mcleary, C. Moad, M. J. Monteiro, R. D. Sanderson, M. P. Tonge and P. Vana, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5809-5831.
- [103] D. G. Hawthorne, G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5457-5459.
- [104] C. Barner-Kowollik, M. L. Coote, T. P. Davis, L. Radom and P. Vana, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 2828.
- [105] A. R. Wang, S. Zhu, Y. Kwak, A. Goto, T. Fukuda and M. J. Monteiro, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 2833.
- [106] J. Chiefari, R. T. A. Mayadunne, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, A. Postma, M. A. Skidmore and S. H. Thang, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2273-2283.
- [107] S. Perrier and P. Takolpuckdee, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5348-5393.
- [108] Y. K. Chong, J. Krstina, T. P. T. Le, G. Moad, A. Postma, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2256-2272.
- [109] P. Takolpuckdee, C. A. Mars, S. Perrier and S. J. Archibald, *Macromolecules* **2005**, *38*, 1057-1060.

- [110] H. Yin, X. Zhu, D. Zhou and J. Zhu, *J. App. Polym. Sci.* **2006**, *100*, 560-564.
- [111] E. R. Blout and R. H. Karlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 941-946.
- [112] H. R. Kricheldorf, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **1986**, *6*, 165-188.
- [113] G. J. M. Habraken, *Graduation Project*, Technische Universität Eindhoven, **2006**.
- [114] R. J. I. Knoop, G. J. M. Habraken, N. Gogibus, S. Steig, H. Menzel, C. E. Koning and A. Heise, *J. Poly. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2007**, *submitted*.
- [115] N. M. B. Smeets, P. L. J. van der Weide, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans and L. A. Hulshof, *Organic Process Research & Development* **2005**, *9*, 757-763.
- [116] L. Ayres, M. R. J. Vos, P. J. H. M. Adams, I. O. Shklyarevskiy and J. C. M. v. Hest, *Macromolecules* **2003**, *36*, 5967-5973.
- [117] A. K. Nanda and K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2003**, *36*, 599-604.
- [118] K. Matyjaszewski, Y. Nakagawa and C. B. Jasieczek, *Macromolecules* **1998**, *31*, 1535-1541.
- [119] M. C. Iovu, N. G. Maithufi and S. F. Mapolie, *Polym. Int.* **2003**, *52*, 899-907.
- [120] F. Cornelius, *Diplomarbeit*, TU Braunschweig, **2004**.
- [121] J.-G. Chen, M. Logman and S. G. Weber, *Electroanalysis* **1999**, *11*, 331-336.
- [122] V. Kunde, *Dissertation*, Universität Hannover, **2003**.
- [123] R. Winter and F. Noll, *Methoden der Biophysikalischen Chemie*, B.G. Teubner, Stuttgart, **1998**, p. 276-296.
- [124] N. Greenfield and G. D. Fasman, *Biochemistry* **1969**, *8*, 4108-4116.
- [125] V. Buß, *PZ* **1995**, *140*, 9-22.
- [126] R. Braslau, G. O'Bryan, A. Nilsen, J. Henise, T. Thongpaisanwong, E. Murphy, L. Mueller and J. Ruehl, *Synthesis* **2005**, *9*, 1496-1506.
- [127] A. W. Bosman, R. Vestberg, A. Heumann, J. M. J. Frechet and C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 715-728.
- [128] W. Dempwolf, S. Flakus and G. Schmidt-Naake, *Macromol. Symp.* **2007**, *in press*.
- [129] M. G. J. ten Cate, H. Rettig, K. Bernhardt and H. G. Börner, *Macromolecules* **2005**, *38*, 10643-10649.
- [130] M. Meyer and H. Schlaad, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3967-3970.
- [131] M. C. Leimenstoll, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, **2005**.

# Molekülverzeichnis (1)

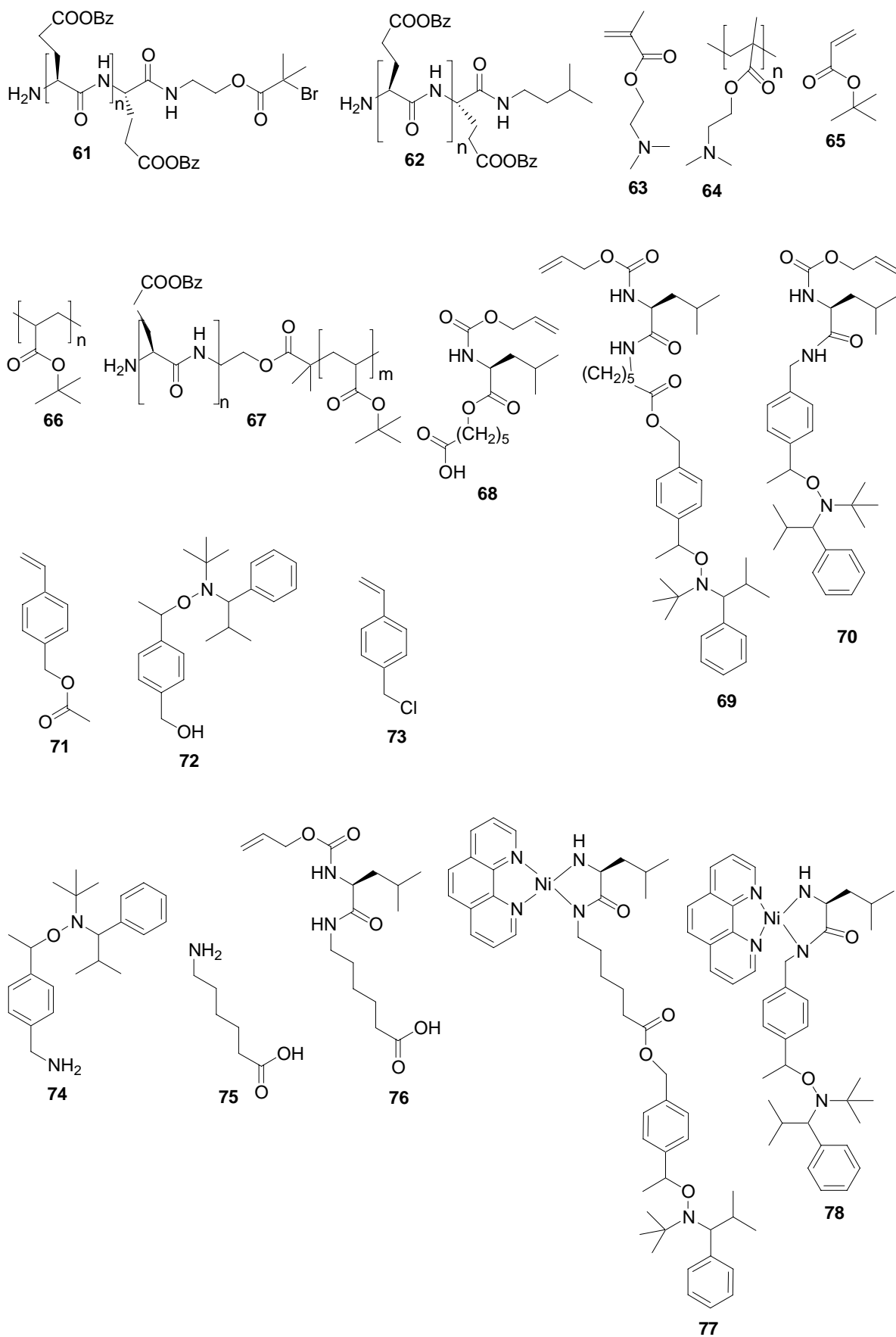


## Molekülverzeichnis (2)





## Molekülverzeichnis (3)



# Molekülverzeichnis (4)

